МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Блоктран®

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 002071-121017
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Блоктран®

Международное непатентованное наименование: лозартан

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на одну таблетку:

действующее вещество: лозартан калия - 12,5 мг;

вспомогательные вещества: ядро*: целлюлоза микрокристаллическая - 70,6 мг, крахмал картофельный - 40,5 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (натрия гликолят крахмала) - 7,0 мг, лактозы моногидрат - 5,9 мг, повидон (поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский, повидон К 17) - 1,4 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) - 1,4 мг, магния стеарат - 0,7 мг;* оболочка: *Опадрай II Желтый 57U220015 [гипромеллоза (ГПМЦ 2910) - 2,015 мг; полидекстроза - 1,690 мг; титана диоксид - 1,623 мг, тальк - 0,455 мг, мальтодекстрин или декстрин - 0,325 мг, триглицериды среднецепочечные - 0,260 мг, красителя хинолинового желтого алюминиевый лак - 0,093 мг, краситель железа оксид желтый - 0,039 мг] - 6,5 мг.*

Описание: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого цвета, на поперечном срезе ядро белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: ангиотензина II рецепторов антагонист.

Код АТХ: C09CA01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Ангиотензин II является мощным вазоконстриктором, главным активным гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также основным патофизиологическим звеном развития артериальной гипертензии. Ангиотензин II избирательно связывается с AT_1-рецепторами, находящимися во многих тканях (в гладкомышечных тканях сосудов, надпочечниках, почках и сердце) и выполняет несколько важных биологических функций, включая вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона. Также ангиотензин II стимулирует разрастание гладкомышечных клеток. Лозартан - высокоэффективный ан-

тагонист рецепторов ангиотензина II (тип AT_1). Лозартан и его фармакологически активный метаболит (Е 3174), как in vitro, так и in vivo блокируют все физиологические эффекты ангиотензина II, независимо от источника или пути синтеза. 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 ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) кининазу II, который способствует деградации брадикинина. Следовательно, эффекты, напрямую не связанные с блокадой AT_1- рецепторов, в частности, усиление эффектов, связанных с воздействием брадикинина или развитие отеков, не имеют отношения к действию лозартана.

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

В период приема лозартана устранение отрицательной обратной связи, заключающееся в подавлении ангиотензином II секреции ренина, ведет к увеличению активности ренина плазмы крови (АРП). Увеличение АРП сопровождается увеличением концентрации ангиотензина II в плазме крови. При длительном (6-недельном) лечении пациентов с артериальной гипертензией лозартаном в дозе 100 мг/сут наблюдалось 2-3-х кратное увеличение концентрации ангиотензина II в плазме крови. В момент достижения C_{max} лозартана у некоторых пациентов наблюдалось еще большее увеличение концентрации, особенно при небольшой длительности лечения (2 недели). Однако антигипертензивная активность и снижение концентрации альдостерона плазмы 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 до исходных значений, наблюдавшихся до начала приема препарата, через 3 суток. Поскольку лозартан является специфическим антагонистом AT_1-рецепторов ангиотензина II, он не ингибирует АПФ (кининазу II) - фермент, который инактивирует брадикинин. Исследование, в котором сравнивались эффекты 20 мг и 100 мг лозартана с эффектами ингибитора АПФ в отношении реакции на ангиотензин I, ангиотензин II и брадикинин, показало, что лозартан блокирует эффекты ангиотензина I и ангиотензина II, не оказывая влияния на эффекты брадикинина, что обусловлено специфичным механизмом действия лозартана. Напротив, ингибитор АПФ блокировал ответную реакцию на ангиотензин I и повышал выраженность ответа на брадикинин, не влияя на выраженность ответа на ангиотензин II, что демонстрирует фар-

макодинамическое 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 антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРАII), оба они вносят вклад в антигипертензивный эффект.

Фармакокинетика

Всасывание

При приеме внутрь лозартан хорошо всасывается и подвергается метаболизму при «первичном прохождении» через печень, в результате чего образуются активный карбоксилированный метаболит и неактивные метаболиты. Системная биодоступность лозартана в таблетированной форме составляет приблизительно 33 %. Средние максимальные концентрации лозартана и его активного метаболита достигаются через 1 ч и через 3-4 ч, соответственно. При приеме 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) более чем на 99 %. Объем распределения лозартана составляет 34 л. Исследования на крысах показали, что лозартан практически не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Метаболизм

Примерно 14 % дозы лозартана, введенного внутривенно или внутрь, превращается в его активный метаболит. После приема внутрь или внутривенного введения лозартана, меченного ^{14}C, радиоактивность циркулирующей плазмы крови прежде всего связана с наличием в ней лозартана и его активного метаболита. Низкое превращение лозартана в его активный метаболит наблюдалось примерно у 1 % изученных пациентов. Помимо активного метаболита образуются также биологически неактивные метаболиты, в том числе два основных метаболита, образующиеся в результате гидроксилирования бутиловой боковой цепи, и один второстепенный – N-2-тетразол-глюкуронид.

Выведение

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 в дозах до 200 мг. После приема внутрь плаз-

менные концентрации лозартана и его активного метаболита снижаются полиэкспоненциально с конечным периодом полувыведения приблизительно 2 и 6-9 ч соответственно. При однократном приеме препарата в дозе 100 мг ни лозартан, ни его активный метаболит существенно не накапливаются в организме. Выведение лозартана и его метаболитов происходит с желчью и почками.

После приема внутрь лозартана, меченного ^{14}C, около 35 % радиоактивности обнаруживается в моче и 58 % - в кале. После внутривенного введения лозартана, меченного ^{14}C, у мужчин примерно 43 % радиоактивности обнаруживается в моче и 50 % - в кале.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пожилые пациенты

Концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови у пожилых пациентов мужского пола с артериальной гипертензией значимо не отличаются от данных показателей у молодых пациентов мужского пола с артериальной гипертензией.

Пол

Концентрации лозартана в плазме крови были в 2 раза выше у женщин с артериальной гипертензией по сравнению с мужчинами с артериальной гипертензией. Концентрации активного метаболита у мужчин и женщин не различались. Это явное фармакокинетическое различие не имеет клинического значения.

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 раз больше, чем у молодых здоровых добровольцев мужского пола.

Нарушения функции почек

Концентрации лозартана в плазме крови у пациентов с клиренсом креатинина выше 10 мл/мин не отличались от таковых у пациентов с неизменной функцией почек. При сравнении площади под кривой «концентрация-время» (AUC) лозартана у пациентов с нормальной почечной функцией и пациентов, находящихся на гемодиализе, значение AUC лозартана было примерно в 2 раза больше у пациентов, находящихся на гемодиализе. Плазменные концентрации активного метаболита не изменяются у пациентов с нарушением функции почек или пациентов, находящихся на гемодиализе. Лозартан и его активный метаболит не могут быть удалены с помощью гемодиализа.

Показания к применению

- артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии, при непереносимости или неэффективности лечения ингибиторами АПФ);

- снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (в том числе инсульта) и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка;
- диабетическая нефропатия при гиперкреатининемии и протеинурии (соотношение альбумина мочи и креатинина более 300 мг/г) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и сопутствующей артериальной гипертензией (снижение прогрессирования диабетической нефропатии до терминальной стадии хронической почечной недостаточности).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и пациентов с почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 $м^2$ площади поверхности тела) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»);
- одновременное применение с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) у пациентов с диабетической нефропатией (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»);
- тяжелые нарушения функции печени (опыт применения отсутствует) (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью);
- беременность и период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

Артериальная гипотензия, сердечная недостаточность с сопутствующей тяжелой почечной недостаточностью, тяжелая хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации NYHA, сердечная недостаточность с угрожающими жизни аритмиями, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, гиперкалиемия, возраст старше 75 лет, применение у представителей негроидной расы, сниженный объем циркулирующей крови, нарушения водно-электролитного баланса, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, почечная/печеночная недостаточность, состояние после трансплантации почки (отсутствует опыт применения), аортальный и митральный стеноз, ангионевротический отек в анамнезе, первичный гиперальдостеронизм, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата Блоктран® в первом триместре беременности не рекомендуется.

Применение препарата Блоктран® во втором и третьем триместрах беременности противопоказано.

Эпидемиологические данные о риске тератогенного действия ингибиторов АПФ в первом

триместре беременности недостаточно убедительны, однако полностью риск для плода все же нельзя исключить. Несмотря на то, что контролируемых эпидемиологических исследований с применением антагонистов рецептора ангиотензина II не проводилось, для данного класса препаратов могут быть характерны аналогичные риски. За исключением случаев, когда продолжение лечения с применением АРАII считается необходимым, пациенток, планирующих беременность, следует переводить на другие виды гипотензивной терапии, безопасность которых подтверждена результатами клинических исследований. При подтверждении факта беременности лечение препаратом Блоктран® следует немедленно прекратить и, при необходимости, назначить другое лечение.

Известно, что применение АРАII во втором и третьем триместрах беременности оказывает токсическое действие на организм плода (нарушение функции почек, маловодие, замедление окостенения костей черепа) и новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). Если по каким-то причинам женщина принимала препарат Блоктран® во втором триместре или на более поздних сроках беременности, рекомендуется проведение ультразвукового исследования плода для контроля функции почек и состояния костей черепа.

Дети, чьи матери принимали препарат Блоктран® во время беременности, должны находиться под тщательным наблюдением педиатра из-за риска развития артериальной гипотензии.

Грудное вскармливание

Неизвестно, выделяется ли лозартан в грудное молоко. Поскольку никакой информации о применении лозартана в период кормления грудью не получено, от назначения препарата Блоктран® кормящим женщинам следует воздержаться, отдавая предпочтение альтернативным видам лечения с более изученным профилем безопасности, особенно при вскармливании новорожденного или недоношенного ребенка. При необходимости применения в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить.

Способ применения и дозы

Препарат Блоктран® принимают внутрь, вне зависимости от приема пищи.

Препарат Блоктран® можно принимать в комбинации с другими гипотензивными препаратами.

Артериальная гипертензия

Стандартная начальная и поддерживающая доза для большинства пациентов составляет 50 мг препарата Блоктран® 1 раз в день (4 таблетки по 12,5 мг). Максимальный антигипертензивный эффект достигает через 3-6 недель после начала терапии. У некоторых пациентов для достижения большего эффекта доза может быть увеличена до максимальной су-

точной дозы 100 мг препарата Блоктран® 1 раз в сутки (8 таблеток по 12,5 мг).

У пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (например, при приеме больших доз диуретиков), начальную дозу препарата Блоктран® следует снизить до 25 мг 1 раз в сутки (2 таблетки по 12,5 мг).

Нет необходимости в подборе начальной дозировки у пациентов с почечной недостаточностью, включая пациентов на диализе.

Пациентам с заболеваниями (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) в анамнезе рекомендуется назначать более низкие дозы препарата.

Как правило пациентам старше 75 лет лечение препаратом Блоктран® рекомендуется начинать с дозы 25 мг в сутки (2 таблетки по 12,5 мг), однако обычно коррекцию дозы при назначении препарата пациентам пожилого возраста проводить необязательно.

Хроническая сердечная недостаточность

Начальная доза препарата Блоктран® для пациентов с хронической сердечной недостаточностью составляет 12,5 мг 1 раз в сутки. Как правило, доза титруется с недельным интервалом (т.е. 12,5 мг/сут, 25 мг/сут, 50 мг/сут, 100 мг/сут, и только по этому показанию возможно увеличение до максимальной суточной дозы 150 мг 1 раз в сутки) в зависимости от индивидуальной переносимости.

Снижение риска ассоциированной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка.

Стандартная начальная доза препарата Блоктран® составляет 50 мг 1 раз в сутки (4 таблетки по 12,5 мг). В дальнейшем рекомендуется добавить гидрохлоротиазид в низких дозах или увеличить дозу препарата Блоктран® до максимально суточной дозы 100 мг 1 раз в сутки (8 таблеток по 12,5 мг) с учетом степени снижения АД.

Защита почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и протеинурией

Стандартная начальная доза препарата Блоктран® составляет 50 мг 1 раз в сутки (4 таблетки по 12,5 мг). В дальнейшем рекомендуется увеличить дозу препарата Блоктран® до максимальной суточной дозы 100 мг 1 раз в сутки (8 таблеток по 12,5 мг) с учетом степени снижения артериального давления. Препарат Блоктран® может быть назначен в комбинации с другими гипотензивными средствами (диуретиками, блокаторами «медленных» кальциевых каналов альфа- и бета-адреноблокаторами, гипотензивными средствами центрального действия), инсулином и другими гипогликемическими средствами (производными сульфонилмочевины, глитазонами и ингибиторами альфа-глюкозидазы).

Применение в педиатрии

Безопасность и эффективность препарата у детей до 18 лет не установлены.

Побочное действие

Побочные эффекты лозартана обычно преходящие и не требуют отмены препарата.

При применении лозартана для лечения эссенциальной гипертензии в контролируемых исследованиях среди всех побочных эффектов только частота развития головокружения отличалась от плацебо более, чем на 1 % (4,1 % против 2,4%).

Дозозависимое ортостатическое действие, характерное для гипотензивных средств, при применении лозартана отмечалось менее, чем у 1 % пациентов.

Частота побочных реакций определялась соответственно следующей градации (классификация Всемирной Организации Здравоохранения):

- очень частые - более 1/10,
- частые - от более 1/100 до менее 1/10,
- нечастые - от более 1/1 000 до менее 1/100,
- редкие - от более 1/10 000 до менее 1/1 000,
- очень редкие, включая отдельные сообщения - от менее 1/10 000,
- неизвестной частоты (при невозможности оценки по имеющимся данным).

Таблица 1. Распространенность побочных реакций по результатам плацебо-контролируемых клинических исследований и пострегистрационных наблюдений.

Побочная реакция	Распространенность побочных реакций по показаниям к применению				Другое
	Артериальная гипертензия	Пациенты с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка	Хроническая сердечная недостаточность	Артериальная гипертензия и сахарный диабет 2 типа с нарушением функции почек	Пострегистрационное наблюдение
Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы					
анемия			частые		частота неизвестна
тромбоцитопения					частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы					
аллергические реакции, анафилактические реакции, отек Квинке[1] и васкулит[2]					редкие

[1] Включая отек гортани, голосовых складок, лица, губ, глотки и/или языка (что приводит к нарушению проходимости дыхательных путей); у некоторых из этих пациентов отек Квинке отмечался ранее в связи с назначением других препаратов, включая ингибиторы АПФ.

[2] Включая геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна-Геноха)

Нарушение психики					
депрессия					частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы					
головокружение	частые	частые	частые	частые	
сонливость	нечастые				
головная боль	нечастые		нечастые		
нарушение сна	нечастые				
парестезия			редкие		
мигрень					частота неизвестна
нарушение вкуса					частота неизвестна
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения					
вертиго	нечастые	частые			
шум в ушах					частота неизвестна
Нарушения со стороны сердца					
ощущение сердцебиения	нечастые				
стенокардия	нечастые				
обмороки			редкие		
мерцательная аритмия			редкие		
острое нарушение мозгового кровообращения			редкие		
Нарушения со стороны сосудов					
(ортостатическая) выраженное снижение АД (включая дозозависимые ортостатические эффекты)[3]	нечастые		частые	частые	
Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения					
одышка				нечастые	
кашель				нечастые	частота неизвестна
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта					
боли в животе	нечастые				
кишечная непроходи-	нечастые				

[3] Особенно у пациентов с гиповолемией, например, у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или у пациентов, получающих диуретики в высоких дозах.

мость					
диарея			нечастые		частота неизвестна
тошнота			нечастые		
рвота			нечастые		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей					
панкреатит					частота неизвестна
гепатит					редкая
нарушения функции печени					частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей					
крапивница			нечастые		частота неизвестна
кожный зуд			нечастые		частота неизвестна
сыпь	нечастые		нечастые		частота неизвестна
фотосенсибилизация					частота неизвестна
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани					
миалгия					частота неизвестна
артралгия					частота неизвестна
рабдомиолиз					частота неизвестна
спазм мышц			нечастные		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей					
нарушение функции почек			частые		
почечная недостаточность			частые		
Нарушения со стороны половых органов и молочных желез					
эректильная дисфункция/ импотенция					частота неизвестна
Общие расстройства и нарушения в месте введения					
астения	нечастые	частые	нечастые	частые	
слабость	нечастые	частые	нечастые	частые	
отеки	нечастые				
недомогание					частота неизвестна

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований					
гиперкалие-мия	частые		нечастые[4]	частые[5]	
повышение активности аланинамино-трансферазы (АЛТ)[6]	редкие				
повышение концентрации мочевины, креатина и калия в плаз-ме крови			частые		
гипонатрие-мия					частота неизвестна
гипогликемия				частые	

Следующие дополнительные нежелательные реакции чаще отмечались у пациентов, получавших лозартан, чем у пациентов, получавших плацебо (точные показатели частоты неизвестны): боли в спине, инфекции мочевыводящих путей и гриппоподобные симптомы.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Как следствие ингибирования РААС у пациентов из группы риска отмечались нарушения функции почек, включая острую почечную недостаточность. Эти изменения со стороны функции почек могут носить обратимый характер в случае своевременной отмены лечения.

Передозировка

Симптомы

Данные о передозировке лозартана у человека немногочисленные. Анализ фармакологических свойств препарата позволяет предполагать, что основным проявление передозировки может быть головокружение, тахикардия (может развиваться брадикардия вследствие парасимпатической (вагусной) стимуляции) и клинически выраженное снижение АД, что может привести к потере сознания и коллапсу.

Лечение

При развитии клинически выраженной артериальной гипотензии необходимо проводить симптоматическое лечение и контролировать состояние пациента. Уложить пациента на

[4] Часто отмечается у пациентов, получавших лозартан в дозе 150 мг вместо 50 мг.

[5] В клиническом исследовании, проведенном с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа и нефропатией, гиперкалиемия >5, 5 ммоль/л развилась у 9,9 % пациентов, получавших лозартан в таблетках, и у 3,4 % пациентов, получавших плацебо.

[6] Обычно проходит после отмены лечения.

спину, ноги приподнять. При необходимости следует увеличить объем циркулирующей крови, например путем внутривенного введения 0,9 % раствора натрия хлорида. В случае необходимости могут быть назначены симпатомиметические препараты. Выведение лозартана и его активного метаболита с помощью гемодиализа малоэффективно.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Имеются доказательства того, что одновременное применение иАПФ, АРАII или алискирена увеличивает риск возникновения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность) при сравнении с применением одного препарата, влияющего на РАСС.

Применение препарата Блоктран® совместно с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом противопоказано. Следует исключить применение препарата Блоктран® с алискиренсодержащими препаратами у пациентов с почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 $м^2$ площади поверхности тела) и не рекомендовано прочим пациентам (см. раздел «Противопоказания»).

Применение препарата Блоктран® в сочетании с иАПФ противопоказано пациентам с диабетической нефропатией и не рекомендовано прочим пациентам (см. раздел «Противопоказания»).

Может назначаться с другими гипотензивными средствами, усиливает эффект бета-адреноблокаторов и симпатолитиков. Совместное применение лозартана с диуретиками оказывает аддитивный эффект.

Одновременное применение с другими препаратами, способными вызывать развитие артериальной гипотензии как нежелательные реакции (например, трициклические антидепрессанты, антипсихотические препараты, баклофен и амифостин), может повышать риск развития артериальной гипотензии.

Не отмечено фармакокинетических взаимодействий лозартана с гидрохлортиазидом, дигоксином, варфарином, циметидином, фенобарбиталом, кетоконазолом, эритромицином.

Лозартан преимущественно метаболизируется под действием изофермента CYP2C9 системы цитохрома Р450 с образованием активного метаболита карбоксильной кислоты. В клиническом исследовании было показано, что флуконазол (ингибитор изофермента CYP2C9) уменьшает образование активного метаболита примерно на 50 %. Установлено, что одновременное применение лозартана с рифампицином (индуктор метаболических ферментов) приводит к уменьшению концентрации активного метаболита на 40 % в плазме крови. Клиническое значение данного эффекта остается неясным. При одновременном применении препарата с флувастатином (слабый ингибитор изофермента CYP2C9) изменения концентрации метаболита не отмечалось.

Опыт применения других лекарственных средств, действующих на РААС, показывает, что сопутствующая терапия калийсберегающими диуретиками (спиронолактон и его производное эплеренон, триамтерен, амилорид), препаратами калия, заменителями пищевой соли, содержащих калий, и другими средствами, которые могут повышать содержание калия в плазме крови (например, гепарин), может приводить к развитию гиперкалиемии.

Антигипертензивный эффект препарата может быть ослаблен при совместном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), в том числе селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Как и в случае с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, совместный прием лозартана и НПВП может привести к повышению риска нарушения функции почек, включая возможную острую почечную недостаточность и гиперкалиемию, особенно у пациентов с уже имеющимся нарушением функции почек. Эту комбинацию следует принимать с осторожностью, особенно пожилым пациентам. Пациенты, получающие совместное лечение лозартаном и НПВП, должны получать адекватное количество жидкости и находиться под наблюдением врача с одновременным контролем показателей функции почек.

Сообщалось об обратимом повышении концентрации лития в плазме крови и его токсическом действии во время сопутствующего применения препаратов лития с иАПФ. В очень редких случаях были зарегистрированы подобные сообщения при совместном применении препаратов лития с АРАII. Если доказана необходимость применения этой комбинации, то во время лечения пациентам рекомендуется проводить регулярный мониторинг содержания лития в плазме крови.

Особые указания

Гиперчувствительность

Пациенты с отеком Квинке в анамнезе (отек лица, губ, глотки/или языка) должны находиться под строгим наблюдением.

Артериальная гипотензия и нарушения водно-электролитного баланса

Артериальная гипотензия с клиническими проявлениями, особенно после приема первой дозы или после повышения дозы, может возникать у пациентов с гиповолемией и/или гипонатриемией в результате приема диуретиков в высоких дозах, диеты с ограничением поваренной соли, диареи или рвоты. Необходимо либо проводить коррекции этих состояний до назначения препарата Блоктран®, либо применять или назначать меньшие дозы препарата.

Водно-электролитные нарушения

Водно-электролитные нарушения характерны для пациентов с нарушением функции почек в сочетании с сахарным диабетом или без него и требуют коррекции.

В клиническом исследовании, проведенном с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа с нефропатией, частота гиперкалиемии в группе, получавшей лозартан, была выше, чем в группе плацебо. Это указывает на необходимость регулярного контроля содержания калия в плазме крови и показателей клиренса креатинина (КК) - особенно строгого наблюдения требуют пациенты с сердечной недостаточностью и КК от 30 до 50 мл/мин. Назначение калийсберегающих диуретиков, препаратов калия и калийсодержащих солезаменителей одновременно с препаратом Блоктран® не рекомендуется.

Нарушение функции почек

С учетом данных о фармакокинетике, указывающих на значительное повышение концентрации лозартана в плазме крови у пациентов с циррозом печени, пациентам с нарушениями функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) в анамнезе рекомендуется назначать препарат в более низких дозах. Опыт применения препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствует. С учетом этого, препарат Блоктран® противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Имеются доказательства того, что одновременное применение иАПФ, АРА II или алискирена увеличивает риск возникновения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность).

Применение препарата Блоктран® совместно с алискиреном противопоказано у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и не рекомендовано прочим пациентам (см. раздел «Противопоказания»).

Применение препарата Блоктран® в сочетании с иАПФ противопоказано пациентам с диабетической нефропатией и не рекомендовано прочим пациентам (см. раздел «Противопоказания»).

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярные заболевания

Как при применении любых гипотензивных препаратов, слишком резкое снижение артериального давления у пациентов с ИБС и цереброваскулярными заболеваниями может привести к инфаркту миокарда или ишемическому инсульту.

Сердечная недостаточность

У пациентов с сердечной недостаточностью с нарушением функции почек или без нее, как при применении других лекарственных препаратов, действующих на РААС, существует риск развития тяжелой артериальной гипотензии и острой почечной недостаточности.

Опыта применения лозартана при лечении пациентов с сердечной недостаточностью и сопутствующей тяжелой почечной недостаточностью, у пациентов с тяжелой хронической

сердечной недостаточностью (IV функционального класса по классификации NYHA), а также у пациентов с сердечной недостаточностью и угрожающими жизни аритмиями, практически нет. С учетом этого, при назначении препарата Блоктран® данным категориям пациентов следует соблюдать осторожность.

Совместное применение с ингибиторами АПФ при хронической сердечной недостаточности (ХСН)

При применении препарата Блоктран® в комбинации с ингибиторами АПФ может увеличиться риск развития побочных эффектов, особенно нарушения функции почек и гиперкалиемия (см. раздел «Побочное действие»). В этих случаях необходимо тщательное наблюдение и контроль лабораторных показателей.

Гемодиализ

При проведении гемодиализа возрастает чувствительность артериального давления к действию антагонистов AT_1- рецепторов в результате снижения ОЦК и активации РААС. Необходимо корректировать дозу препарата Блоктран® под тщательным контролем артериального давления у пациентов, находящихся на гемодиализе.

Пересадка почки

Данные о применении препарата Блоктран® у пациентов, недавно перенесших пересадку почки, отсутствуют.

Общая анестезия

У пациентов, получающих антагонисты ангиотензина II, во время проведения общей анестезии и при хирургических вмешательствах может развиваться артериальная гипотензия в результате блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Очень редко могут отмечаться случаи тяжелой артериальной гипотензии, требующей внутривенного введения жидкости и/или вазопрессорных препаратов.

Стеноз аортального и митрального клапана, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

При применении препарата Блоктран®, как и других вазодилататоров, у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией или гемодинамически значимым стенозом аортального или митрального клапана следует соблюдать осторожность.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом обычно резистентны к терапии гипотензивными препаратами, влияющими на РААС. В связи с этим, препарат Блоктран® не рекомендуется назначать таким пациентам.

Пациенты старше 75 лет

Как правило, пациентам старше 75 лет лечение препаратом Блоктран® рекомендуется

назначать с дозы 25 мг в сутки.

Другие особые указания и меры предосторожности

Как показывает клинический опыт применения ингибиторов АПФ, лозартана и других антагонистов AT_1-рецепторов, данные препараты менее эффективно снижают артериальное давление у пациентов негроидной расы, чем у представителей других рас, возможно, вследствие низкой активности ренина у пациентов этой расы.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Влияние препарата Блоктран® на способность управлять автотранспортными средствами или работать с техникой не изучалось.

При вождении автотранспорта и занятиями потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, следует учитывать, что при применении препарата может наблюдаться головокружение, сонливость и обморочные состояния.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5 мг.

10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 5 или 6 контурных ячейковых упаковок с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Наименование и адрес производителя/организация, принимающая претензии потребителей:

ОАО "Фармстандарт-Лексредства", 305022, Россия, г. Курск, ул. 2-я Агрегатная, 1а/18, тел./факс: (4712) 34-03-13, www.pharmstd.ru

Представитель
ОАО "Фармстандарт-Лексредства" Е.В. Толстова