

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Блоктран®

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Блоктран®

Международное непатентованное наименование: лозартан

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на одну таблетку

Активное вещество: лозартан (лозартан калия) – 50 мг.

Вспомогательные вещества:

ядро: лактозы моногидрат – 4,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 48,0 мг, повидон (поливинилпирролидон, повидон К-17) – 1,4 мг, крахмал картофельный – 27,5 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (крахмала натрия гликолят) – 7,0 мг, магния стеарат – 0,7 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 1,4 мг;

оболочка: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) – 3,234 мг, коповидон – 0,420 мг, титана диоксид (Е 171) – 1,064 мг, тальк – 1,077 мг, полисорбат-80 (твин-80) – 0,700 мг, краситель солнечный закат желтый (водорастворимый) (Е 110) (Индакол сансет желтый, синковит желто-оранжевый 85) – 0,005 мг.

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светлого розовато-оранжевого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета, допускается мраморность.

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Код АТХ: C09CA01

Фармакологические свойства**Механизм действия**

Ангиотензин II является мощным вазоконстриктором, главным активным гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также решающим патофизиологическим звеном при развитии артериальной гипертензии (АГ). Ангиотензин II связывается с АТ₁-

рецепторами, находящимися во многих тканях (в гладкомышечных тканях сосудов, в надпочечниках, почках и сердце), и выполняет несколько важных биологических функций, включая вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона. Кроме этого, ангиотензин II стимулирует разрастание гладкомышечных клеток. АТ₂-рецепторы – второй тип рецепторов, с которыми связывается ангиотензин II, но его роль в регуляции функции сердечно-сосудистой системы неизвестна.

Лозартан – селективный антагонист АТ₁-рецепторов ангиотензина II, высокоэффективный при приеме внутрь. Лозартан и его фармакологически активный карбоксилированный метаболит (Е-3174) как *in vitro*, так и *in vivo* блокируют все физиологические эффекты ангиотензина II независимо от его источника или пути синтеза. В отличие от некоторых пептидных антагонистов ангиотензина II лозартан не обладает свойствами агониста.

Лозартан избирательно связывается с АТ₁-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, кининаза II), отвечающий за разрушение брадикинина. Следовательно, эффекты, напрямую не связанные с блокадой АТ₁-рецепторов, такие как усиление брадикинин-опосредованных эффектов или развитие отеков (лозартан 1,7 %, плацебо 1,9 %), не имеют отношения к действию лозартана.

Фармакодинамика

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

В период приема лозартана устранение отрицательной обратной связи, заключающейся в подавлении ангиотензином II секреции ренина, ведет к увеличению активности ренина плазмы крови (АРП). Увеличение АРП приводит к увеличению концентрации ангиотензина II в плазме крови. При длительном (6-недельном) лечении пациентов с АГ лозартаном в дозе 100 мг/сут наблюдалось 2 – 3-кратное увеличение концентрации ангиотензина II в плазме крови в момент достижения C_{max} лозартана. Лозартан блокирует эффекты ангиотензина I и ангиотензина II, не оказывая влияния на эффекты брадикинина. Это обусловлено специфичным механизмом действия лозартана. Ингибиторы АПФ блокируют ответные реакции на ангиотензин I и повышают выраженность эффектов, обусловленных

действием брадикинина, не влияя на выраженность ответа на ангиотензин II, что демонстрирует фармакодинамическое различие между лозартаном и ингибиторами АПФ. Концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови, а также антигипертензивный эффект лозартана возрастают с увеличением дозы препарата. Так как лозартан и его активный метаболит являются антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II), они оба вносят вклад в антигипертензивный эффект.

Лозартан обладает натрийуретическим эффектом, который более выражен при малосолевой диете, и не связан с подавлением ранней реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах. Лозартан также вызывает преходящее увеличение выделения мочевой кислоты почками.

У пациентов с АГ, протеинурией, без сахарного диабета, лозартан снижает протеинурию и фракционную экскрецию альбумина и иммуноглобулинов (IgG). У данных пациентов лозартан стабилизирует скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и уменьшает фильтрационную фракцию.

У женщин в постменопаузальном периоде с АГ лозартан (50 мг/сутки) не оказывает влияния на почечный и системный уровень простагландинов.

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

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

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (II – IV функционального класса по классификации NYHA) и непереносимостью ингибиторов АПФ лозартан в дозе 150 мг/сут значительно снижает риск смертности от всех причин или госпитализации по поводу сердечной недостаточности по сравнению с дозой 50 мг/сут.

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

В дозах 25 мг/сут и 50 мг/сут препарат проявляет положительные гемодинамические и нейрогормональные эффекты у пациентов с левожелудочковой недостаточностью (II – IV функционального класса по классификации NYHA). Гемодинамические эффекты включают увеличение сердечного индекса и снижение давления заклинивания в легочных

капиллярах, а также снижение общего периферического сосудистого сопротивления, среднего системного АД и частоты сердечных сокращений. Частота возникновения артериальной гипотензии у данных пациентов зависит от дозы препарата. Нейрогормональные эффекты включают снижение концентрации альдостерона и норадреналина в крови.

Фармакокинетика

Всасывание

При приеме внутрь лозартан хорошо всасывается и подвергается метаболизму при «первичном прохождении» через печень с образованием активного карбоксилированного метаболита и неактивных метаболитов. Системная биодоступность лозартана в таблетированной форме составляет приблизительно 33 %. Средние $C_{\max}$ лозартана и его активного метаболита достигаются через 1 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) не менее чем на 99 %. Объем распределения лозартана составляет 34 литра. Исследования на крысах показали, что лозартан практически не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Метаболизм

Примерно 14 % дозы лозартана при внутривенном введении или приеме внутрь превращается в его активный метаболит. После приема внутрь или внутривенного введения меченного радиоактивным углеродом лозартана (^{14}C лозартана) радиоактивность циркулирующей плазмы крови, прежде всего, обусловлена наличием в ней лозартана и его активного метаболита. Низкая эффективность превращения лозартана в его активный метаболит наблюдалась примерно у 1 % пациентов, участвовавших в исследовании.

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

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 лозартана в дозах до 200 мг.

После приема внутрь плазменные концентрации лозартана и его активного метаболита снижаются полиэкспоненциально с конечным периодом полувыведения приблизительно 2 и 6 – 9 ч соответственно. При режиме дозирования препарата 100 мг 1 раз в сутки не происходит значимого накопления в плазме крови ни лозартана, ни его активного метаболита.

Выведение лозартана и его метаболитов осуществляется почками и через кишечник с желчью. После приема внутрь ^{14}C лозартана у мужчин около 35 % радиоактивности обнаруживается в моче и 58 % в кале. После внутривенного введения ^{14}C лозартана 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 АГ значимо не отличаются от данных показателей у молодых пациентов мужского пола с АГ.

Пол

Значения концентрации лозартана в плазме крови у женщин с АГ в 2 раза превышали соответствующие значения у мужчин с АГ. Концентрации активного метаболита у мужчин и женщин не различались. Это явное фармакокинетическое различие, тем не менее не имеет клинического значения.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты с нарушением функции почек

Концентрации лозартана в плазме крови у пациентов с клиренсом креатинина (КК) выше 10 мл/мин не отличались от таковых у пациентов с неизменной функцией почек. Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) лозартана у пациентов, находящихся на гемодиализе, была примерно в 2 раза больше по сравнению с AUC лозартана у пациентов с нормальной функцией почек. Концентрации активного метаболита в плазме крови не изменялись у пациентов с нарушением функции почек или пациентов, находящихся на гемодиализе. Лозартан и его активный метаболит не выводятся с помощью процедуры гемодиализа.

Показания к применению

- Артериальная гипертензия.
- Снижение риска ассоциированной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка, проявляющееся совокупным снижением частоты сердечно-сосудистой смертности, частоты инсульта и инфаркта миокарда.
- Защита почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с протеинурией – замедление прогрессирования почечной недостаточности, проявляющееся снижением частоты гиперкреатининемии, частоты развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности, требующей проведения гемодиализа или трансплантации почки, показателей смертности, а также снижением протеинурии.
- Хроническая сердечная недостаточность при неэффективности лечения ингибиторами АПФ или непереносимости ингибиторов АПФ. Не рекомендуется переводить пациентов с сердечной недостаточностью и стабильными показателями при приеме ингибиторов АПФ на терапию препаратом Блоктран®.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены для пациентов младше 18 лет).
- Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренным или тяжелым нарушением функции почек (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).
- Одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).
- Наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.
- Тяжелые нарушения функции печени (отсутствует опыт применения).

С осторожностью

Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; гиперкалиемия; состояния после трансплантации почки (отсутствует опыт применения); аортальный или митральный стенозы; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; сердечная недостаточность с сопутствующим тяжелым нарушением функции почек; тяжелая сердечная недостаточность (IV функционального класса по классификации NYHA); сердечная недостаточность с угрожающими жизни аритмиями; ишемическая болезнь сердца; цереброваскулярные заболевания; первичный гиперальдостеронизм; ангионевротический отек в анамнезе, пациенты негроидной расы.

Пациентам со сниженным объемом циркулирующей крови (например, получающим лечение большими дозами диуретиков) – может возникать симптоматическая артериальная гипотензия.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Лекарственные средства, воздействующие непосредственно на РААС, могут стать причиной серьезных повреждений и гибели развивающегося плода, поэтому при диагностировании беременности препарат Блоктран® должен быть сразу отменен и, если необходимо, назначена альтернативная гипотензивная терапия.

Терапию препаратом Блоктран® нельзя начинать во время беременности. Если пациенткам, планирующим беременность, продолжение терапии лозартаном считается необходимым, следует заменить лозартан на альтернативные гипотензивные средства, которые имеют установленный профиль безопасности при применении во время беременности.

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

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

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

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

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

Неизвестно, выделяется ли лозартан с грудным молоком. Так как многие лекарственные средства выделяются с грудным молоком и существует риск развития возможных неблагоприятных эффектов у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или об отмене препарата с учетом необходимости его приема для матери.

Способ применения и дозы

Препарат Блоктран[®] принимается внутрь вне зависимости от приема пищи.

Препарат Блоктран[®] можно принимать в комбинации с другими гипотензивными средствами.

Артериальная гипертензия

Стандартная начальная и поддерживающая доза для большинства пациентов составляет 50 мг 1 раз в сутки.

Максимальный антигипертензивный эффект достигается через 3 – 6 недель от начала терапии.

У некоторых пациентов для достижения большего эффекта доза может быть увеличена до максимальной суточной дозы 100 мг 1 раз в сутки.

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

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

Стандартная начальная доза препарата Блоктран составляет 50 мг 1 раз в сутки. В дальнейшем рекомендуется добавить гидрохлоротиазид в низких дозах или увеличить дозу препарата Блоктран до максимальной суточной дозы 100 мг 1 раз в сутки с учетом степени снижения артериального давления (АД).

Хроническая болезнь почек у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с сопутствующей протеинурией >0,5 г/сутки

Стандартная начальная доза препарата Блоктран составляет 50 мг 1 раз в сутки. В дальнейшем дозу препарата Блоктран можно увеличить до максимальной суточной дозы 100 мг 1 раз в сутки с учетом степени снижения АД.

Препарат Блоктран может быть назначен в комбинации с другими гипотензивными средствами (например, диуретиками, блокаторами «медленных» кальциевых каналов, альфа- и бета-адреноблокаторами, гипотензивными средствами центрального действия), инсулином и другими гипогликемическими средствами (например, производными сульфонилмочевины, глитазонами и ингибиторами глюкозидазы).

Хроническая сердечная недостаточность

Начальная доза лозартана для пациентов с ХСН 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, до максимальной (только для данного показания) дозы 150 мг 1 раз в сутки) в зависимости от индивидуальной переносимости.

Побочное действие

Нежелательные реакции, связанные с применением лозартана, обычно преходящие и не требуют отмены препарата.

При применении лозартана для лечения эссенциальной гипертензии в контролируемых исследованиях среди всех нежелательных реакций 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 возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (не может быть подсчитана на основании имеющихся данных).

Табличное резюме нежелательных реакций

Таблица 1. Распространенность нежелательных реакций по результатам плацебо-контролируемых клинических исследований и пострегистрационного наблюдения.

Нежелательная реакция	Распространенность нежелательных 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
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>					
анемия			часто		частота неизвестна
тромбоцитопения					частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>					
реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции, ангионевротический					редко

отек ¹ и васкулит ²					
Психические нарушения					
депрессия					частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы					
голово- кружение	часто	часто	часто	часто	
сонливость	нечасто				
головная боль	нечасто		нечасто		
нарушение сна	нечасто				
парестезия			редко		
мигрень					частота неизвестна
нарушение вкуса					частота неизвестна
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта					
вертиго	часто	часто			
шум в ушах					частота неизвестна
Нарушения со стороны сердца					
ощущение сердцебие- ния	нечасто				
стенокардия	нечасто				
обмороки			редко		
фибрилля- ция предсердий			редко		
острое нарушение			редко		

МОЗГОВОГО кровообра- щения					
Нарушения со стороны сосудов					
(ортостати- ческая) гипотензия (включая дозозави- симые ортостати- ческие эффекты) ³	нечасто				
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения					
одышка			нечасто		
кашель			нечасто		частота неизвестна
Желудочно-кишечные нарушения					
боль в животе	нечасто				
кишечная непрохо- димость	нечасто				
диарея			нечасто		частота неизвестна
тошнота			нечасто		
рвота			нечасто		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей					
панкреатит					частота неизвестна
гепатит					редко

нарушение функции печени					частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей					
крапивница			нечасто		частота неизвестна
кожный зуд			нечасто		частота неизвестна
кожная сыпь	нечасто		нечасто		частота неизвестна
реакции фоточувст- вительности					частота неизвестна
псориаз и обострение псориаза					частота неизвестна
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани					
миалгия					частота неизвестна
артралгия					частота неизвестна
рабдомио- лиз					частота неизвестна
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей					
нарушение функции почек			часто		
почечная недоста- точность			часто		
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез					
эректильная дисфунк-					частота неизвестна

ция/ импотенция					
Общие нарушения и реакции в месте введения					
астения	нечасто	часто	нечасто	часто	
усталость	нечасто	часто	нечасто	часто	
отеки	нечасто				
недомога- ние					частота неизвестна
Лабораторные и инструментальные данные					
гипер- калиеemia	часто		нечасто ⁴	часто ⁵	
повышение активности аланинами- нотрансфе- разы (АЛТ) ⁶	редко				
повышение концентра- ций мочевины, креатинина и калия в плазме крови			часто		
гипонатри- емия					частота неизвестна
гипоглике- мия				часто	

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

² Включая болезнь Шенлейна-Геноха.

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

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

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

⁶ Обычно возвращалась к норме после отмены лечения.

Описание отдельных нежелательных реакций

Следующие дополнительные нежелательные реакции чаще отмечались у пациентов, получавших лозартан, чем у пациентов, получавших плацебо (точные показатели частоты неизвестны): боль 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 почечную недостаточность. Эти изменения со стороны функции почек могут носить обратимый характер в случае своевременной отмены лечения.

Передозировка

Симптомы

Нет достаточных данных о передозировке лозартана. Анализ фармакологических свойств препарата позволяет предполагать, что основным проявлением 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 спину, ноги приподнять. При необходимости следует увеличить объем циркулирующей крови, например, путем внутривенного введения 0,9 % раствора натрия хлорида. При необходимости могут быть назначены симпатомиметические препараты. Выведение лозартана и его активного метаболита с помощью гемодиализа малоэффективно.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

В клинических исследованиях по изучению фармакокинетических взаимодействий лекарственных средств не было выявлено клинически значимых взаимодействий лозартана с гидрохлоротиазидом, дигоксином, варфарином, циметидином, и фенобарбиталом. Рифампицин, являясь индуктором метаболизма лекарственных средств, снижает концентрацию активного метаболита лозартана в крови. В клинических исследованиях было изучено применение двух ингибиторов изофермента P450 3A4: кетоконазола и

эритромицина. Кетоконазол не влиял на метаболизм лозартана до активного метаболита после внутривенного введения лозартана. Эритромицин не оказывал клинически значимого эффекта при приеме лозартана внутрь.

Флуконазол, ингибитор изофермента P450 2C9, снижает концентрацию активного метаболита лозартана, однако фармакодинамическая значимость одновременного применения лозартана и ингибиторов изофермента P450 2C9 не изучена. Показано, что у пациентов, не метаболизирующих лозартан в активный метаболит, имеется очень редкий и специфичный дефект изофермента P450 2C9. Эти данные дают возможность предполагать, что метаболизм лозартана до активного метаболита осуществляется изоферментом P450 2C9, а не изоферментом P450 3A4.

Одновременное применение лозартана, как и других лекарственных средств, блокирующих ангиотензин II или его эффекты, с калийсберегающими диуретиками (например, спиронолактоном, эплереноном, триамтереном, амилоридом), калийсодержащими добавками или солями калия может приводить к увеличению содержания калия в сыворотке крови.

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

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

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

Двойная блокада РААС с применением АРА II, ингибиторов АПФ или алискирена (ингибитор ренина) ассоциирована с повышенным риском развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и нарушений функции почек (в том числе острой

почечной недостаточности) по сравнению с монотерапией. Необходим регулярный контроль АД, функции почек и содержания электролитов в крови у пациентов, принимающих одновременно лозартан и другие лекарственные средства, влияющие на РААС.

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендовано у других пациентов.

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с ингибиторами АПФ противопоказано пациентам с диабетической нефропатией и не рекомендовано у других пациентов (см. раздел «Противопоказания»).

Особые указания

Реакции гиперчувствительности

У пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе (отек лица, губ, глотки/гортани и/или языка) необходим контроль применения препарата (см. «Побочное действие»).

Эмбриотоксичность

Применение лекарственных средств, воздействующих на РААС, во втором и третьем триместре беременности снижает функцию почек плода и увеличивает заболеваемость и смертность плода и новорожденных. Развитие олигогидрамниона может быть ассоциировано с гипоплазией легких плода и деформациями скелета. Возможные нежелательные реакции у новорожденных включают гипоплазию костей черепа, анурию, артериальную гипотензию, почечную недостаточность и летальный исход. При диагностировании беременности препарат Блоктран® должен быть сразу отменен (см. «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса или снижение объема циркулирующей крови

У пациентов со сниженным ОЦК (например, получающих лечение большими дозами диуретиков) может возникать симптоматическая артериальная гипотензия. Коррекцию таких состояний необходимо проводить до назначения препарата Блоктран® или начинать лечение с более низкой дозы препарата Блоктран® (см. «Способ применения и дозы»). Нарушение водно-электролитного баланса является характерным для пациентов с нарушением функции почек с сахарным диабетом или без сахарного диабета, поэтому необходимо тщательное наблюдение за данными пациентами.

Лозартан у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с протеинурией увеличивает число случаев гиперкалиемии.

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

Аортальный или митральный стенозы, гипертрофическая обструктивная кар-диомиопатия

Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, АРА II должны назначаться с осторожностью пациентам с аортальным или митральным стенозами, или гипертрофической обструктивной кардиомиопатией.

Ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания

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

Хроническая сердечная недостаточность

Как и при применении других лекарственных средств, оказывающих действие на РААС, у пациентов с ХСН и с или без нарушения функции почек, существует риск развития тяжелой артериальной гипотензии или острого нарушения функции почек.

Так как отсутствует достаточный опыт применения лозартана у пациентов с сердечной недостаточностью и сопутствующим тяжелым нарушением функции почек, у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (IV функционального класса по классификации NYHA), а также у пациентов с сердечной недостаточностью и симптоматическими угрожающими жизни аритмиями, препарат Блоктран® следует назначать с осторожностью пациентам данных групп.

Первичный гиперальдостеронизм

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

Нарушение функции печени

Данные фармакокинетических исследований указывают на то, что концентрация лозартана в плазме крови у пациентов с циррозом печени значительно увеличивается, поэтому пациентам с нарушением функции печени в анамнезе следует назначать препарат Блоктран® в более низкой дозе. Отсутствует опыт применения лозартана у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени, поэтому препарат не должен применяться у

данной группы пациентов (см. «Фармакологические свойства» (Фармакокинетика); «Противопоказания»; «Способ применения и дозы»).

Нарушение функции почек

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

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

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с препаратами, содержащими алискирен противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендовано у других пациентов (см. раздел «Противопоказания»).

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с ингибиторами АПФ противопоказано пациентам с диабетической нефропатией и не рекомендовано у других пациентов (см. раздел «Противопоказания»).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции печени

Данные фармакокинетических исследований указывают на то, что концентрация лозартана в плазме крови у пациентов с циррозом печени значительно увеличивается, поэтому пациентам с нарушением функции печени в анамнезе следует назначать препарат Блоктран в более низкой дозе. Отсутствует опыт применения лозартана у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени, поэтому препарат не должен применяться у данной группы пациентов.

Пациенты с нарушением функции почек

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

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

Дети и подростки

Эффективность и безопасность применения лозартана у детей и подростков до 18 лет не установлены.

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

Раса

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

В период лечения следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиями другими потенциально опасными видами деятельности, так как

некоторые нежелательные реакции, наблюдавшиеся при применении лозартана, такие как головокружение, сонливость могут отрицательно влиять на способность управления транспортным средством и выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг.

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке.

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

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей

Российская Федерация

Открытое акционерное общество "Фармстандарт-Лексредства"

(ОАО "Фармстандарт-Лексредства")

Адрес: 305022, Курская обл., г. Курск, ул. 2-я Агрегатная, д. 1а/18,

Телефон/факс: (4712) 34-03-13,

Электронная почта: leksredstva@pharmstd.ru

Производитель

Российская Федерация

Открытое акционерное общество "Фармстандарт-Лексредства"

(ОАО "Фармстандарт-Лексредства")

Адрес: 305022, Курская обл., г. Курск, ул. 2-я Агрегатная, д. 1а/18,

Телефон/факс: (4712) 34-03-13,

Электронная почта: leksredstva@pharmstd.ru