ЛП-№(003663)-(РГ-RU) от 13.11.2023
СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.11.2023 № 22699
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Блоктран ГТ, 12,5 мг + 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: лозартан калия + гидрохлоротиазид.

Каждая таблетка содержит 50 мг лозартана калия и 12,5 мг гидрохлоротиазида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.3.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-розового до темно-розового или темно-розового с фиолетовым оттенком цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Блоктран ГТ показан к применению у взрослых с 18 лет при артериальной гипертензии (пациентам, которым показана комбинированная терапия); для снижения 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Артериальная гипертензия

Обычно начальная и поддерживающая доза – 1 таблетка 1 раз в сутки. У пациентов без адекватного терапевтического ответа на прием 1 таблетки препарата Блоктран ГТ (содержит 50 мг лозартана + 12,5 мг гидрохлоротиазида) 1 раз в сутки в течение 2 – 4 недель, доза препарата может быть увеличена до 2 таблеток 1 раз в день. Максимальная суточная

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.11.2023 № 22699
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

доза – 2 таблетки препарата Блоктран ГТ (50 мг + 12,5 мг). Как правило, антигипертензивный эффект достигается в течение 3 недель после начала терапии.

Снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка

Обычно начальная доза лозартана составляет 50 мг 1 раз в сутки. Пациентам, у которых не удалось достичь целевого артериального давления (АД) на фоне приема лозартана 50 мг/сут, требуется подбор терапии путем комбинации лозартана с низкими дозами гидрохлоротиазида (12,5 мг). В случае необходимости, нужно увеличить дозу лозартана до 100 мг в сочетании с гидрохлоротиазидом в дозе 12,5 мг/сутки, в дальнейшем – увеличить до 2-х таблеток препарата Блоктран ГТ (всего 100 мг лозартана и 25 мг гидрохлоротиазида) 1 раз в сутки.

Применение у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК)

Перед началом терапии препаратом Блоктран ГТ необходимо восстановить ОЦК и/или содержание натрия в крови.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Не требуется подбор начальной дозы препарата Блоктран ГТ для пожилых пациентов.

Пациенты с нарушением функции почек

Не требуется подбор начальной дозы препарата Блоктран ГТ для пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина (КК) 30 – 50 мг/мин). Препарат Блоктран ГТ не должен применяться у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК менее 30 мл/мин) (см. раздел 4.3.).

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

Препарат Блоктран ГТ не рекомендуется назначать пациентам, находящимся на гемодиализе.

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат Блоктран ГТ противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (см. раздел 4.3.).

Дети и подростки

Безопасность и эффективность препарата у детей и подростков в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют (см. разделы 4.3.).

Способ применения

Внутрь, в независимости от приема пищи.

Препарат Блоктран ГТ можно принимать в комбинации с другими гипотензивными средствами.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.11.2023 № 22699
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

4.3. Противопоказания

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов данного препарата.
- Повышенная чувствительность к другим производным сульфонамида.
- Анурия.
- Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин).
- Тяжелые нарушения функции печени.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).
- Одновременное применение с алискиреном или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) (см. раздел 4.5.).
- Одновременное применение с ингибиторами ангиотензинпревращающегося фермента (АПФ) у пациентов с диабетической нефропатией.
- Наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.
- Рефрактерная гипокалиемия.
- Рефрактерная гипонатриемия.
- Рефрактерная гиперкальциемия.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; гиперкалиемия; состояния после трансплантации почки (отсутствует опыт применения); аортальный или митральный стенозы; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; сердечная недостаточность с сопутствующей тяжелой почечной недостаточностью; сердечная недостаточность с угрожающей жизни аритмиями; ишемическая болезнь сердца; цереброваскулярные заболевания; первичный гиперальдостеронизм; ангионевротический отек в анамнезе; острый приступ миопии и закрытоугольной глаукомы (по гидрохлоротиазиду).

У пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (например, у получающих лечение большими дозами диуретиков) может возникать симптоматическая артериальная гипотензия.

Немеланомный рак кожи в анамнезе.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.11.2023 № 22699
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Гидрохлоротиазид

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса

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

Метаболические и эндокринные эффекты

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

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

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

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

Нарушение функции печени

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

Препарат Блоктран ГТ противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени.

Хориоидальный выпот, острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.11.2023 № 22699
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

Немеланомный рак кожи (НМРК)

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

Пациенты, принимающие гидрохлоротиазид, должны быть осведомлены о риске развития НМРК. Таким пациентам следует рекомендовать соблюдать профилактические меры, такие как ограничение воздействия солнечного света и искусственных UVA лучей. Пациенты должны регулярно осматривать свои кожные покровы с целью выявления любых новых подозрительных поражений и незамедлительно сообщать о них врачу.

У пациентов с НМРК в анамнезе рекомендуется пересмотреть целесообразность применения гидрохлоротиазида (см. раздел 4.8.).

Острая респираторная токсичность

После приема гидрохлоротиазида были зарегистрированы очень редкие случаи тяжелой острой респираторной токсичности, включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Отек легких обычно развивается в течение нескольких минут или часов после приема гидрохлоротиазида. В начале заболевания симптомы включают одышку, лихорадку, ухудшение состояния легких и артериальную гипотензию. При подозрении на ОРДС следует отменить препарат Блоктран ГТ и провести соответствующее лечение. Гидрохлоротиазид не следует назначать пациентам, у которых ранее наблюдался ОРДС после приема гидрохлоротиазида или другого тиазидного диуретика (см. раздел 4.8.).

Другие эффекты

У пациентов, принимающих тиазидные диуретики, реакции гиперчувствительности могут возникать даже при отсутствии в анамнезе аллергических реакций или бронхиальной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.11.2023 № 22699
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

астмы. Сообщалось о рецидивах или усугублении тяжести течения системной красной волчанки у пациентов, принимавших тиазидные диуретики.

Особые группы пациентов

Раса

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

Дети и подростки

Эффективность и безопасность применения препарата Блоктран ГТ у детей и подростков до 18 лет не установлены.

Если у новорожденных, чьи матери принимали препарат Блоктран ГТ 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.

Пациенты пожилого возраста

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

Лозартан

Артериальная гипотензия и снижение ОЦК

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

Нарушение водно-электролитного баланса

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.11.2023 № 22699
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

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

Аортальный или митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, ангиотензин II (АРА II) должны назначаться с осторожностью пациентам с аортальным или митральным стенозом, 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 (ХСН)

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

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 ГТ 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 легким или умеренным нарушениями функции печени в анамнезе препарат Блоктран ГТ следует назначать с осторожностью. Отсутствует опыт применения лозартана у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), поэтому препарат Блоктран ГТ не должен применяться у данной группы пациентов (см. раздел 4.3.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.11.2023 № 22699
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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.

Увеличение концентрации калия в сыворотке крови

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

Лозартан-гидрохлоротиазид

Реакции гиперчувствительности

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

Нарушения функции почек и печени

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

Эмбриотоксичность

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 явления у новорожденных включают гипоплазию костей черепа, анурию, артериальную гипотензию, почечную недостаточность и летальный исход. При диагностировании беременности препарат Блоктран ГТ должен быть сразу отменен (см. раздел 4.6.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.11.2023 № 22699
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Гидрохлоротиазид

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

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

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

Другие гипотензивные средства – аддитивный эффект.

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

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

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

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

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

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.11.2023 № 22699
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

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

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

Антихолинергические препараты (например, атропин, бипериден)

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

Метилдопа

Описаны случаи гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы.

Циклоспорин

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

Карбамазепин

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

Препараты кальция

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

Йодсодержащие контрастные вещества

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.11.2023 № 22699
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Передозировка «петлевыми» диуретиками (например, фуросемидом), карбеноксолоном, слабительными средствами – гидрохлоротиазид может увеличить потерю калия и/или магния.

Цитостатики (например, циклофосфамид, метотрексат) – тиазиды могут снижать экскрецию почками цитотоксических препаратов и усиливать их миелосупрессивные эффекты.

Влияние препарата на результаты лабораторных исследований

В связи с влиянием тиазидных диуретиков на метаболизм кальция их прием может искажать результаты исследования функции паращитовидных желез (см. раздел 4.4.).

Лозартан

В клинических исследованиях по изучению фармакокинетических взаимодействий лекарственных средств не было выявлено клинически значимых взаимодействий лозартана с гидрохлоротиазидом, дигоксином, варфарином, циметидином и фенобарбиталом. Рифампицин, являясь индуктором метаболизма лекарственных средств, снижает концентрацию активного метаболита лозартана в крови. В клинических исследованиях было изучено применение двух ингибиторов изофермента Р450 3А4: 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 Р450 2С9, снижает концентрацию активного метаболита лозартана, однако фармакодинамическая значимость одновременного применения лозартана и ингибиторов изофермента Р450 2С9 не изучена. Показано, что у пациентов, не метаболизирующих лозартан в активный метаболит, имеется очень редкий и специфичный дефект изофермента Р450 2С9. Эти данные дают возможность предполагать, что метаболизм лозартана до активного метаболита осуществляется изоферментом Р450 2С9, а не изоферментом Р450 3А4.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.11.2023 № 22699
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

У некоторых пациентов с нарушенной функцией 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 назначение 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 нарушенной функцией почек.

Двойная блокада РААС с применением АРА II, ингибиторов АПФ или алискирена (ингибитор ренина) ассоциирована с повышенным риском развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и нарушений функции почек (в том числе острой почечной недостаточности) по сравнению с монотерапией. Необходим регулярный контроль АД, функции почек и содержания электролитов в крови у пациентов, принимающих одновременно препарат Блоктран ГТ и другие лекарственные средства, влияющие на РААС. Препарат Блоктран ГТ не должен применяться одновременно с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом. Одновременное применение АРА II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела). Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел 4.3.).

Грейпфрутовый сок содержит вещества, которые ингибируют ферменты CYP450 и могут снижать концентрацию активного метаболита лозартана, что может снизить терапевтический эффект. Во время приема препарата Блоктран ГТ следует избегать употребления грейпфрутового сока.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.11.2023 № 22699
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Хотя нет опыта применения препарата Блоктран ГТ 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 препарат Блоктран ГТ применяется во втором или третьем триместре беременности.

Применение лекарственных средств, воздействующих на РААС, в течение второго и третьего триместров 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 явления у новорожденных включают гипоплазию костей черепа, анурию, артериальную гипотензию, почечную недостаточность и летальный исход.

Указанные выше, нежелательные исходы обычно обусловлены применением лекарственных средств, воздействующих на РААС, во втором и третьем триместре беременности. Большинство эпидемиологических исследований по изучению развития аномалии 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 ГТ, 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 ГТ во время беременности, с целью контроля артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии.

Тиазиды проникают через плацентарный барьер и обнаруживается в пуповинной крови. Применение диуретиков у здоровых беременных женщин не рекомендуется, так как это повышает риск развития у плода таких неблагоприятных явлений как развитие

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.11.2023 № 22699
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

эмбриональной желтухи и желтухи новорожденных, тромбоцитопении и других возможных нежелательных реакций, которые наблюдались у взрослых пациентов. Диуретики не предупреждают развитие токсикоза беременных, и нет достоверных доказательств, что они эффективны при лечении токсикоза беременных.

Лактация

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

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

Не проводилось исследований для оценки влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Некоторые нежелательные реакции препарата, такие как головокружение, слабость, сонливость и нарушение четкости зрения, могут отрицательно влиять на способность управлять транспортными средствами и выполнять потенциально опасные виды деятельности, требующие повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (см. раздел 4.8.). При управлении транспортными средствами или работе с механизмами следует соблюдать осторожность.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

В клинических исследованиях с лозартаном-гидрохлоротиазидом не наблюдалось нежелательных реакций, специфичных для данного комбинированного препарата.

Нежелательные реакции ограничивались теми, о которых сообщалось ранее при применении лозартана и/или гидрохлоротиазида в отдельности. Суммарная частота нежелательных реакций, о которых сообщалось при применении данной комбинации, была сопоставима с таковой при применении плацебо. Частота отмены терапии была также сопоставима с таковой у пациентов, принимавших плацебо.

В целом лечение лозартаном-гидрохлоротиазидом переносилось хорошо. В большинстве случаев нежелательные реакции были легкими, носили преходящий характер и не требовали отмены терапии.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.11.2023 № 22699
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

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

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

Нежелательные реакции перечислены ниже в соответствии с классификацией по основным системам и органам и частоте встречаемости, которая была определена в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 и <1/10); нечасто (≥ 1/1000 и <1/100); редко (≥ 1/10000 и <1/1000); очень редко (< 1/10000); частота неизвестна (не может быть установлена на основании имеющихся данных).

Гидрохлоротиазид		
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Немеланомный рак кожи (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома)	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Апластическая анемия, гемолитическая анемия, лейкопения, агранулоцитоз	Нечасто
Нарушения со стороны иммунной системы	Анафилактические реакции	Редко
Нарушения метаболизма и питания	Анорексия, гипергликемия, гиперурикемия, нарушения баланса электролитов крови, в том числе гипонатриемия и гипокалиемия	Нечасто
Психические нарушения	Бессонница	Нечасто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.11.2023 № 22699
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Нарушения со стороны органа зрения	Ксантопсия, преходящее нарушение фокусировки зрения	Нечасто
	Хориоидальный выпот	Частота неизвестна
Нарушения со стороны сосудов	Некротический ангиит (васкулит), кожный васкулит	Нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Респираторный дистресс-синдром взрослых, пневмонит, отек легких	Нечасто
	Острый респираторный дистресс-синдром	Очень редко
Желудочно-кишечные нарушения	Сиаладенит, тошнота, рвота, диарея, запор	Нечасто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Токсический эпидермальный некролиз, фотосенсибилизация	Нечасто
	Волчаночноподобный синдром	Частота неизвестна
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Мышечные судороги	Нечасто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Глюкозурия, нарушение функции почек, интерстициальный нефрит, почечная недостаточность	Нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Лихорадка	Часто
Лозартан		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия	Нечасто
	Тромбоцитопения	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы	Анафилактические реакции,	Редко

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.11.2023 № 22699
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	ангионевротический отек, в том числе отек гортани и голосовых складок с развитием обструкции дыхательных путей и/или отек лица, губ, глотки и/или языка у пациентов, принимавших лозартан, наблюдались редко (>0,01 % и <0,1% случаев); у некоторых из этих пациентов имелись указания на развитие ангионевротического отека в анамнезе при применении других лекарственных средств, в том числе ингибиторов АПФ	
Нарушения со стороны метаболизма и питания	Анорексия	Нечасто
Психические нарушения	Бессонница	Часто
	Беспокойство	Частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Часто
	Мигрень, парестезия	Нечасто
	Дисгевзия	Частота неизвестна
Нарушения со стороны органа зрения	Преходящее нарушение фокусировки зрения	Нечасто
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения, тахикардия	Нечасто
Нарушения со стороны сосудов	Дозозависимые ортостатические эффекты	Частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы,	Кашель, заложенность носа, нарушения со стороны	Часто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.11.2023 № 22699
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

органов грудной клетки и средостения	носовых пазух (синусит), инфекции верхних дыхательных путей	
	Фарингит	Нечасто
Желудочно-кишечные нарушения	Диспепсия, боли в животе, диарея, тошнота	Часто
	Запор, рвота	Нечасто
	Панкреатит, эзофагеальный рефлюкс, желудочно-кишечная колика	Частота неизвестна
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит, желтуха (внутрипеченочная холестатическая желтуха)	Частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь, кожный зуд, пурпура (в том числе пурпура Шенлейн-Геноха), крапивница, эритродермия, фотосенсибилизация	Нечасто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Боль в спине, мышечные судороги, миалгия	Часто
	Артралгия	Нечасто
	Мышечные спазмы	Частота неизвестна
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Эректильная дисфункция/импотенция	Нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Боль в груди, слабость	Часто
	Отеки, лихорадка	Нечасто
	Недомогание	Частота неизвестна
Лабораторные и инструментальные данные	Нарушения функции печени (редкоповышение активности аланинаминотрансферазы)	Частота неизвестна

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.11.2023 № 22699
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Лабораторные показатели

В контролируемых клинических исследованиях на фоне приема препарата Блоктран ГТ редко наблюдались клинически значимые изменения стандартных лабораторных показателей. Гиперкалиемия (калий сыворотки крови >5,5 мэкв/л) наблюдалась у 0,7 % пациентов, однако в данных исследованиях не было необходимости отмены препарата Блоктран ГТ из-за возникновения гиперкалиемии. Повышение активности аланинаминотрансферазы наблюдалось редко и обычно возвращалась к норме после отмены терапии.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 (800) 550–99–03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://www.roszdravnadzor.gov.ru/

4.9. Передозировка

Симптомы

Нет данных о специфическом лечении передозировки препаратом Блоктран ГТ. В случае передозировки прием препарата Блоктран ГТ следует прекратить, пациенту обеспечить тщательный контроль показателей функций жизненно важных органов, проведение симптоматической терапии – индукция рвоты в случае, если препарат принят недавно, а также устранение обезвоживания, водно-электролитных нарушений, печеночной комы и снижения АД стандартными методами.

Лозартан

Сведения о передозировке ограничены. Наиболее вероятное проявление передозировки:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.11.2023 № 22699
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

выраженное снижение АД, тахикардия; может появляться брадикардия из-за парасимпатической (вагусной) стимуляции.

Лечение

Симптоматическая терапия.

Лозартан и его активный метаболит не выводятся с помощью гемодиализа.

Гидрохлоротиазид

Наиболее частые симптомы передозировки являются следствием дефицита электролитов (гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия) и дегидратации вследствие чрезмерного диуреза. При одновременном приеме сердечных гликозидов гипокалиемия может усугублять течение аритмий.

Не установлено, в какой степени гидрохлоротиазид может быть удален из организма с помощью гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: CO9DA01

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Компоненты препарата Блоктран ГТ оказывают аддитивное антигипертензивное действие, снижая АД в большей степени, чем каждый из компонентов в отдельности. Считается, что данный эффект обусловлен взаимодополняющим действием обоих компонентов. Вследствие диуретического эффекта гидрохлоротиазид повышает активность ренина плазмы крови (АРП), стимулирует секрецию альдостерона, увеличивает концентрацию АРА II и снижает содержание калия в сыворотке крови. Прием лозартана блокирует все физиологические эффекты АРА II и, вследствие подавления эффектов альдостерона, может способствовать уменьшению потери калия, связанной с приемом диуретика.

Лозартан обладает умеренным и преходящим урикозурическим эффектом.

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

Лозартан

АРА II является мощным вазоконстриктором, главным активным гормоном РААС, а также решающим патофизиологическим звеном развития АГ. АРА II избирательно связывается с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.11.2023 № 22699
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

AT_1-рецепторами, находящимися во многих тканях (в гладкомышечных тканях сосудов, в надпочечниках, почках и сердце), и выполняет несколько важных биологических функций, включая вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона. АРА II также стимулирует разрастание гладкомышечных клеток. AT_2-рецепторы – второй тип рецепторов, с которыми связывается АРА II, но его роль в регуляции функции сердечно-сосудистой системы неизвестна.

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

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

Гидрохлоротиазид

Механизм антигипертензивного действия тиазидных диуретиков неизвестен. Тиазидные диуретики обычно не оказывают влияния на нормальный уровень АД.

Гидрохлоротиазид является диуретиком и гипотензивным средством. Он воздействует на реабсорбцию электролитов в дистальных канальцах почек. Гидрохлоротиазид приблизительно в одинаковой степени увеличивает экскрецию ионов натрия и хлора.

Натрийурез может сопровождаться небольшой потерей ионов калия и бикарбоната.

При приеме внутрь диуретический эффект развивается в течение 2 часов, достигает максимума в среднем через 4 часа и продолжается от 6 до 12 часов.

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

Лозартан

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.11.2023 № 22699
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

При применении лозартана устранение отрицательной обратной связи, заключающейся в подавлении ангиотензином II секреции ренина, приводит к повышению АРП. Повышение АРП приводит к повышению 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 АРА II в плазме крови в момент достижения C_{max} лозартана. У некоторых пациентов наблюдалось еще большее увеличение концентрации АРА II, особенно при небольшой длительности лечения (2 недели). Несмотря на это, в процессе лечения антигипертензивный эффект и снижение концентрации альдостерона в плазме крови проявлялись через 2 и 6 недель терапии, что указывает на эффективную блокаду рецепторов АРА II. После отмены лозартана АРП и концентрация ангиотензина II снижались в течение 3 суток до значений, наблюдавшихся до начала приема лозартана. Влияние комбинации лозартана (50 мг) и гидрохлоротиазида (12,5 мг) на АРП и концентрацию ангиотензина II было сходным с наблюдаемыми эффектами при приеме лозартана в дозе 50 мг.

Поскольку лозартан является специфическим антагонистом AT_1-рецепторов ангиотензина II, он не ингибирует АПФ (киназу II) – фермент, который инактивирует брадикинин.

Исследование, в котором сравнивались эффекты лозартана в дозах 20 мг и 100 мг с эффектами ингибитора АПФ по влиянию на АРА I, АРА II и брадикинин, показало, что лозартан блокирует эффекты АРА I и АРА II, не оказывая влияния на эффекты брадикинина. Это обусловлено специфичным механизмом действия лозартана. Ингибитор АПФ блокировал ответные реакции на АРА I и повышал выраженность эффектов, обусловленных действием брадикинина, не влияя на выраженность ответа на ангиотензин II, что демонстрирует фармакодинамическое различие между лозартаном и ингибиторами АПФ.

Концентрация 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 АРА II, они оба вносят вклад в антигипертензивный эффект.

В исследовании с однократным приемом лозартана в дозе 100 мг, в которое включались здоровые добровольцы (мужчины), прием препарата внутрь в условиях высоко- и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.11.2023 № 22699
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

малосолевой диеты не влиял на СКФ, эффективный почечный плазмоток и фильтрационную функцию. Лозартан обладал натрийуретическим эффектом, который был более выражен при малосолевой диете и, по-видимому, не был связан с подавлением ранней реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах. Лозартан также вызывал преходящее увеличение выделения мочевой кислоты почками. У пациентов с АГ, протеинурией (не менее 2 г/24 ч), без сахарного диабета и принимающих лозартан в течение 8 недель в дозе 50 мг с постепенным увеличением до 100 мг, наблюдалось достоверное снижение протеинурии (на 42 %), фракционной экскреции альбумина и иммуноглобулинов (IgG). У данных пациентов лозартан стабилизировал СКФ и уменьшал фильтрационную фракцию.

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

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

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

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.11.2023 № 22699
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Нейрогормональные эффекты включали снижение концентрации альдостерона и норадреналина в крови.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Лозартан

При приеме внутрь лозартан хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта и подвергается метаболизму при «первичном прохождении» через печень, в результате чего образуются активный карбоксилированный метаболит и неактивные метаболиты. Системная биодоступность лозартана составляет приблизительно 33%. C_{max} лозартана и его активного метаболита достигаются через 1 ч и через 3 – 4 ч соответственно. При приеме лозартана во время обычного приема пищи клинически значимого влияния на профиль концентрации лозартана в плазме крови выявлено не было.

Распределение

Лозартан

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.

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер, не проникает через гематоэнцефалический барьер, выделяется с грудным молоком.

Биотрансформация

Лозартан

Примерно 14 % дозы лозартана, введенной внутривенно или внутрь, превращается в его активный метаболит. После приема внутрь или внутривенного введения лозартана, меченного радиоактивным углеродом лозартана (^{14}C), радиоактивность циркулирующей плазмы крови, прежде всего, связана с 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 также биологически неактивные метаболиты, в том числе два основных метаболита, образующихся в результате гидроксилирования боковой бутиловой цепи, и один второстепенный – N-2-тетразол-глюкуронид.

Элиминация

Лозартан

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.11.2023 № 22699
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 в виде активного метаболита. Лозартан и его активный метаболит имеет 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 ($T_{1/2}$) приблизительно 2 и 6 – 9 ч соответственно. При однократном приеме препарата в дозе 100 мг ни лозартан, ни его активный метаболит значимо не накапливается в плазме крови. Выведение лозартана и его метаболитов осуществляется через кишечник с желчью и почками. После приема внутрь лозартана, меченного ^{14}C, у мужчин около 35 % радиоактивной метки обнаруживается в моче и 58 % – в кале. После внутривенного введения лозартана, меченного ^{14}C, примерно 43 % радиоактивной метки выявляется в моче и 50 % – в кале.

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид не подвергается метаболизму и быстро выводится почками. При контроле уровня препарата в плазме крови в течение как минимум 24 часов, период полувыведения варьировал от 5,6 до 14,8 часов. Не менее 61 % принятой внутрь дозы выводится в неизмененном виде в течение 24 часов.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Лозартан-гидрохлоротиазид

Пожилые пациенты

Концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови у пожилых пациентов с АГ существенно не различаются от значений этих параметров у молодых пациентов с АГ.

Лозартан

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с алкогольным циррозом печени легкой и умеренной степени тяжести концентрация лозартана была в 5 раз, а активного метаболита – в 1,7 раз выше, чем у молодых здоровых добровольцев-мужчин.

Пациенты с нарушением функции почек

При клиренсе креатинина выше 10 мл/мин концентрация лозартана в плазме крови не отличается от таковой у пациентов с неизмененной функцией почек. У пациентов, находящихся на гемодиализе, значение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) была приблизительно в 2 раза выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.11.2023 № 22699
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Концентрации активного метаболита в плазме крови не изменялись у пациентов с нарушением функции почек или пациентов, находящихся на гемодиализе. Ни лозартан, ни его активный метаболит не выводятся из организма с помощью гемодиализа.

Пол

Значения плазменных концентраций лозартана у женщин с АГ в 2 раза превышали соответствующие значения у мужчин с АГ. Концентрации активного метаболита у мужчин и женщин не различались. Это фармакокинетическое различие не имеет клинической значимости.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая

Крахмал картофельный

Карбоксиметилкрахмал натрия (крахмала натрия гликолят)

Лактозы моногидрат

Повидон (поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский, повидон К17)

Кремния диоксид коллоидный (аэросил)

Магния стеарат

Оболочка:

Опадрай II Розовый 57U36011 [гипромеллоза (ГПМЦ 2910)

Полидекстроза

Титана диоксид (Е 171)

Тальк

Мальтодекстрин или декстрин

Триглицериды среднецепочечные

Краситель кармин красный (кармин Е 120)]

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.11.2023 № 22699
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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

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

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

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

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

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

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.11.2023 № 22699
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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