

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Блоктран® ГТ

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование препарата:** Блоктран® ГТ

**Международное непатентованное или группировочное наименование:**  
гидрохлоротиазид+лозартан

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав на одну таблетку:**

**Действующие вещества:** лозартан калия - 50 мг, гидрохлоротиазид - 12,5 мг;

**Вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая - 40,1 мг, крахмал картофельный - 23,4 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (крахмала натрия гликолят) - 7,0 мг, лактозы моногидрат - 3,5 мг, повидон (поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский, повидон К 17) - 1,4 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) - 1,4 мг, магния стеарат - 0,7 мг; оболочка: Опадрай II Розовый 57U36011 [гипромеллоза (ГПМЦ 2910) - 2,0150 мг, полидекстроза - 1,6900 мг, титана диоксид (Е 171) - 1,6887 мг, тальк - 0,4550 мг, мальтодекстрин или декстрин - 0,3250 мг, триглицериды среднецепочечные - 0,2600 мг, краситель кармин красный (кармин Е 120) - 0,0663 мг] - 6,5 мг

**Описание**

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.

**Фармакотерапевтическая группа:** гипотензивное комбинированное средство (антагонист рецепторов ангиотензина II + диуретик).

**Код АТХ:** С09А01

## **Фармакологические свойства**

### *Механизм действия*

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

Лозартан обладает умеренным и преходящим урикозурическим эффектом.

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

### *Лозартан*

Ангиотензин II является мощным вазоконстриктором, главным активным гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также решающим патофизиологическим звеном развития артериальной гипертензии (АГ). Ангиотензин II избирательно связывается с АТ<sub>1</sub>-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. Ангиотензин II также стимулирует разрастание гладкомышечных клеток. АТ<sub>2</sub>-рецепторы - второй тип рецепторов, с которыми связывается ангиотензин II, но его роль в регуляции функции сердечно-сосудистой системы неизвестна.

Лозартан селективный антагонист рецепторов ангиотензина II (типа АТ<sub>1</sub>), 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 АТ<sub>1</sub>-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), отвечающий за разрушение брадикинина. Поэтому побочные эффекты, не связанные напрямую с блокадой АТ<sub>1</sub>-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.

#### ***Фармакодинамика***

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 больных.

#### *Лозартан*

Лозартан подавляет повышение систолического и диастолического артериального давления (АД) при инфузии ангиотензина II. В момент достижения максимальной концентрации лозартана в плазме крови (C<sub>max</sub>) после приема лозартана в дозе 100 мг

вышеуказанный эффект ангиотензина 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 ангиотензина II в плазме крови в момент достижения  $S_{max}$  лозартана. У некоторых пациентов наблюдалось еще большее увеличение концентрации ангиотензина 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 ангиотензина 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 ангиотензин I, ангиотензин II и брадикинин, показало, что лозартан блокирует эффекты ангиотензина I и ангиотензина II, не оказывая влияния на эффекты брадикинина. Это обусловлено специфическим механизмом действия лозартана. Ингибитор АПФ блокировал ответные реакции на ангиотензин 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 ангиотензина II (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 малосолевой диеты не влиял на скорость клубочковой фильтрации (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. Нейрогормональные эффекты включали снижение концентрации альдостерона и норадреналина в крови.

## **Фармакокинетика**

### ***Всасывание***

#### *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%. Максимальная концентрация (C<sub>max</sub>) 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.

## **Метаболизм**

### *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 ( $^{14}\text{C}$ ), 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 гидроксирования боковой бутиловой цепи, и один второстепенный - N-2-тетразол-глюкуронид.

## **Выведение**

### *Лозартан*

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 неизменном 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 значительно не накапливается в плазме крови. Выведение лозартана и его метаболитов осуществляется через кишечник с желчью и почками. После приема внутрь лозартана, меченного  $^{14}\text{C}$ , у мужчин около 35 % радиоактивной метки обнаруживается в моче и 58 % - в кале. После внутривенного введения лозартана, меченного  $^{14}\text{C}$ , 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 неизменном 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

##### 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.

##### 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 (КК) выше 10 мл/мин концентрация лозартана в плазме крови не отличается от таковой у пациентов с неизменной 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. 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.

### **Показания к применению**

- артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия);



- 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.

### **Противопоказания**

- анурия;
- одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин);
- тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); - беременность и период грудного вскармливания;
- возраст до 8 лет (эффективность и безопасность применения не установлены);
- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- повышенная чувствительность к другим производным сульфонамида;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

### **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 (см. раздел «Особые указания»).

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

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. 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 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. 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.

### **Способ применения и дозы**

Препарат Блоктран® ГТ принимают внутрь, в независимости от приема пищи.

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

### ***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 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 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 с нарушением функции почек или у пациентов, находящихся на гемодиализе***

Не требуется подбор начальной дозы препарата Блоктран® ГТ для пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (КК 30-50 мг/мин). Препарат Блоктран® ГТ не рекомендуется назначать пациентам, находящимся на гемодиализе. Препарат Блоктран® ГТ не должен применяться у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК менее 30 мл/мин) (см. раздел «Противопоказания»).

***Применение у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови***

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

***Применение у пациентов с нарушением функции печени***

Препарат Блоктран® ГТ противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (см. раздел «Противопоказания»).

***Применение у пожилых пациентов***

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

**Побочное действие**

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

Нежелательные явления ограничивались теми, о которых сообщалось ранее при применении лозартана и/или гидрохлоротиазида в отдельности. Суммарная частота нежелательных явлений, 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.

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 явлениями 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.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* тромбоцитопения, анемия, апластическая анемия, лейкопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия.

*Со стороны иммунной системы:* анафилактические реакции, 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.

*Со стороны обмена веществ и питания:* анорексия, гипергликемия, гиперурикемия, нарушения баланса электролитов крови, в том числе гипонатриемия и гипокалиемия.

*Нарушения психики:* бессонница, беспокойство.

*Со стороны нервной системы:* дисгевзия, головная боль, мигрень, парестезия.

*Со стороны органа зрения:* ксантопсия, преходящее нарушение фокусировки зрения.

*Со стороны сердца:* ощущение сердцебиения, тахикардия.

*Со стороны сосудов:* дозозависимые ортостатические эффекты, некротический ангиит (васкулит), кожный васкулит.

*Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* заложенность носа, кашель, фарингит, нарушения со стороны носовых пазух (синусит), инфекции верхних дыхательных путей, респираторный дистресс-синдром взрослых (включая пневмонит и отек легких).

*Со стороны органов желудочно-кишечного тракта:* диспепсия, боли в животе, эзофагеальный рефлюкс, желудочно-кишечная колика, диарея, запор, тошнота, рвота, панкреатит, сиаладенит.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* гепатит, желтуха (внутрипеченочная холестатическая желтуха).

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* фотосенсибилизация, кожный зуд, кожная сыпь, пурпура (в том числе пурпура Шенлейн-Геноха), токсический эпидермальный некролиз, крапивница, эритродермия, волчаночноподобный синдром.

*Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* мышечные судороги, миалгия, боль в спине, артралгия, мышечные спазмы.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:* глюкозурия, нарушение функции почек, интерстициальный нефрит, почечная недостаточность.

*Со стороны половых органов и молочной железы:* эректильная дисфункция/импотенция. *Общие расстройства и нарушения в месте введения:* боль в груди, отеки, недомогание, слабость, лихорадка.

*Лабораторные и инструментальные данные:* нарушения функции печени (редко – повышение активности аланинаминотрансферазы).

### ***Лабораторные показатели***

В контролируемых клинических исследованиях на фоне приема комбинации лозартана и гидрохлоротиазида 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 из-за возникновения гиперкалиемии. Повышение активности аланинаминотрансферазы наблюдалось редко; обычно она возвращалась к норме после отмены терапии.

### **Передозировка**

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:

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.

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

#### *Лозартан*

Не отмечалось клинически значимого фармакокинетического взаимодействия препарата с такими лекарственными средствами, как гидрохлоротиазид, дигоксин, варфарин, циметидин, фенobarбитал. Рифампицин, являясь индуктором метаболизма лекарственных средств, уменьшает 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 P4503A4.

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

Как и при применении других средств, влияющих на выведение натрия, лечение лозартаном может сопровождаться снижением экскреции и повышением сывороточной концентрации лития, поэтому при одновременном лечении с препаратами лития следует контролировать его сывороточную концентрацию.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), могут снижать эффект диуретиков и других гипотензивных препаратов. Поэтому антигипертензивный эффект антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II) может быть ослаблен при одновременном применении НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2.

У некоторых пациентов с нарушениями функции почек (например, у пожилых пациентов или пациентов с обезвоживанием, в том числе принимающих диуретики), которые получают лечение НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, одновременное назначение АРА II или ингибиторов АПФ может вызвать дальнейшее ухудшение функции почек, включая острую почечную недостаточность. Обычно данный эффект обратим, 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 Блоктрагр® ГТ не должен применяться одновременно с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом. Следует избегать одновременного применения препарата Блоктран® ГТ и алискирена у пациентов с почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин).

#### *Гидрохлоротиазид*

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

*Этанол, барбитураты и наркотические анальгетики*- могут потенцировать риск 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, кортикотропин, глицирризиновая кислота (содержится в корне солодки)* -выраженное снижение содержания электролитов, особенно калия (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.

*НПВП (включая ингибиторы ЦОГ-2)*- у некоторых пациентов НПВП, в том числе селективные ингибиторы ЦОГ-2, могут уменьшать диуретический, натрийуретический и антигипертензивный эффекты гидрохлоротиазида.

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.

#### *Влияние препарата на результаты лабораторных исследований*

В связи с влиянием тиазидных диуретиков на обмен кальция, их прием может искажать результаты исследования функции паращитовидных желез (см. раздел «Особые указания»).

### **Особые указания**

#### *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 «Побочное действие»).

##### *Нарушения функции почек*

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 «Противопоказания»).

##### *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 «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

### ***Лозартан***

#### *Артериальная гипотензия и снижение объема циркулирующей крови (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*

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. Необходимо 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 стенозы, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия*

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 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 категории пациентов.

#### *Нарушение функции печени*

Данные фармакокинетических исследований указывают на то, что концентрация лозартана в плазме крови у больных циррозом печени значительно увеличивается, поэтому пациентам с легким или умеренным нарушениями функции печени в анамнезе следует применять препарат Блоктран® ГТ 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 «Противопоказания»).

#### *Нарушение функции почек*

Вследствие ингибирования РААС у некоторых предрасположенных пациентов отмечались изменения функции почек, включая почечную недостаточность. Данные изменения носили обратимый характер и исчезали после прекращения терапии.

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.

#### *Гидрохлоротиазид*

##### *Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса*

При применении гипотензивных средств у некоторых пациентов может развиваться 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 развиваться на фоне сопутствующей диареи или рвоты. У таких пациентов необходим регулярный контроль содержания электролитов сыворотки крови. У пациентов с отеками может наблюдаться дилуционная 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 «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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.

#### *Острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома*

Гидрохлоротиазид - это сульфонамид, который может вызвать идиосинкразическую реакцию в виде острой транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукомы.

Симптомы включают в себя: внезапное снижение остроты зрения или боль в глазах, которые появляются, как правило, в течение нескольких часов или недель от начала терапии гидрохлоротиазидом. При отсутствии лечения острый приступ закрытоугольной глаукомы может привести к постоянной потере зрения. Лечение: необходимо как можно быстрее прекратить прием гидрохлоротиазида. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, могут потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития острой закрытоугольной глаукомы являются: аллергическая реакция на сульфонамиды или пенициллин в анамнезе.

#### *Другие эффекты*

У пациентов, принимающих тиазидные диуретики, реакции гиперчувствительности могут возникать даже при отсутствии в анамнезе аллергических реакций или бронхиальной 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 основного составного критерия оценки исследования у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка (n=9193), показал, что способность лозартана по сравнению с ателололом снижать риск развития инсульта и инфаркта миокарда, а также уменьшать показатель сердечно-сосудистой смертности у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка (на 13,0 %, p=0,021) не распространяется на пациентов негроидной расы, хотя оба режима терапии эффективно снижали уровень АД у данных пациентов. В данном исследовании препарат лозартан по сравнению с ателололом уменьшал показатель сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка всех рас, кроме негроидной (n=8660, p=0,003). Однако в данном исследовании пациенты негроидной расы, получавшие ателолол, имели меньший риск развития основного составного критерия оценки исследования (то есть меньшую комбинированную частоту развития сердечно-сосудистой смертности, инсульта 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 комбинацию лозартана и гидрохлоротиазида 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 проведении 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 комбинации лозартана и гидрохлоротиазида у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет).

### ***Немеланомный рак кожи***

В двух фармакоэпидемиологических исследованиях, выполненных с использованием данных Датского Национального Регистра Рака, была продемонстрирована связь между приемом гидрохлоротиазида и повышенным риском развития немеланомного рака кожи (НМРК) – базальноклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы. Риск развития НМРК возрастал при увеличении суммарной (накопленной) дозы гидрохлоротиазида. Возможным механизмом развития НМРК является фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида.

Пациенты, принимающие гидрохлоротиазид в качестве монотерапии или в комбинации с другими лекарственными препаратами, должны быть осведомлены о риске развития НМРК. Таким пациентам рекомендуется регулярно осматривать кожные покровы с целью выявления любых новых подозрительных поражений, а также изменений уже имеющихся поражений кожи.

Обо всех подозрительных изменениях кожи следует незамедлительно сообщить врачу. Подозрительные участки кожи должны быть обследованы специалистом. Для уточнения диагноза может потребоваться гистологическое исследование биоптатов кожи.

С целью минимизации риска развития НМРК пациентам следует рекомендовать соблюдать профилактические меры, такие как ограничение воздействия солнечного света и УФ-лучей, а также использование соответствующих защитных средств.

У пациентов с немеланомным раком кожи в анамнезе рекомендуется пересмотреть целесообразность применения гидрохлоротиазида.

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

Не проводилось исследований для оценки влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Некоторые побочные действия 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 «Побочное действие»). При управлении транспортными средствами или работе с механизмами следует соблюдать осторожность.

### **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5 мг + 50 мг.

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.

### **Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

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

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.



**Наименование и адрес производителя/организация, принимающая претензии потребителей**

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

**Представитель**

ОАО «Фармстандарт-Лексредства» .....ЕВ.

Толстова