

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»

от «___» _____ 20__ г.

№ _____

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Фозиноприл-Тева, 10 мг и 20 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Фозиноприл натрия

2.2 Качественный и количественный состав

Одна таблетка содержит:

активное вещество - фозиноприл натрия 10 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 118мг, натрия кроскармелоза 4мг

Одна таблетка содержит:

активное вещество - фозиноприл натрия 20 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 108мг, натрия кроскармелоза 4мг

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки круглой формы, с плоской поверхностью, белого или почти белого цвета, с гравировкой «FL 10» (для дозировки 10 мг) или «FL 20» (для дозировки 20 мг) на одной стороне, диаметром около 8.0 мм.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

- артериальная гипертензия
- хроническая сердечная недостаточность

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Фозиноприл-Тева следует принимать перорально в однократной суточной дозе. Как и все препараты, которые принимаются раз в сутки, Фозиноприл-Тева следует принимать ежедневно в одно и то же время. Степень абсорбции фозиноприла натрия не зависит от приема пищи.

Поддерживающая доза подбирается индивидуально в соответствии с состоянием пациента и ответом артериального давления (см. раздел 4.4).

Артериальная гипертензия

Фозиноприл-Тева можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с другими классами антигипертензивных лекарственных средств (см. разделы 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Пациенты с артериальной гипертензией, не принимавшие диуретики:

Начальная доза

Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг один раз в день. Пациенты с сильно активированной ренин-ангиотензиноподостероновой системой (в частности, реноваскулярная гипертензия, истощение соли и / или объема, сердечная декомпенсация или тяжелая гипертензия) могут испытывать чрезмерное падение артериального давления после приема начальной дозы. Начало лечения должно проходить под наблюдением врача.

Поддерживающая суточная доза составляет от 10 до 40 мг в день, один раз в день независимо от приема пищи. В дальнейшем доза препарата подбирается в соответствии с показателями АД во время лечения в течение 3-4 недель. Прием дозы выше 40 мг в день не приводит к усилению гипотензивного эффекта. При отсутствии положительного эффекта от монотерапии фозиноприлом возможно дополнительное назначение диуретиков.

Пациенты с артериальной гипертензией, принимавшие диуретики.

Прием мочегонных средств предпочтительно прекратить за 2-3 дня до начала терапии фозиноприлом, чтобы уменьшить риск чрезмерного гипотензивного ответа. Последующую дозировку фозиноприла натрия следует корректировать в зависимости от реакции артериального давления. При необходимости терапию диуретиками можно возобновить. Если лечение фозиноприлом начинают на фоне проводимой терапии диуретиком, то начальная доза фозиноприла должна составлять не более 5 мг при тщательном врачебном контроле в течение нескольких часов и до стабилизации артериального давления.

Сердечная недостаточность

При лечении *сердечной недостаточности* начальная доза Фозиноприл-Тева составляет 10 мг 1 раз в сутки, которую следует принимать при тщательном врачебном контроле. Далее дозу препарата подбирают в соответствии с динамикой терапевтической эффективности, повышая на 10 мг с недельным интервалом. Максимальная доза составляет 40 мг в сутки. Возможно дополнительное назначение диуретика и сердечных гликозидов, при необходимости.

Обычная начальная доза 10 мг не изучалась у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью IV стадии по NYHA и у пациентов старше 75 лет, получавших лечение по поводу сердечной недостаточности (см. раздел 4.4).

Сердечная недостаточность у пациентов с высоким риском развития симптоматической гипертензии, например, пациентов с солевым истощением с или без гипонатриемией, пациентов с гиповолемией или пациентов, которые получали терапию сильными мочегонными средствами, следует скорректировать состояние до терапии фозиноприлом натрия. Следует постоянно контролировать функцию почек и уровень калия в сыворотке крови.

Особые группы пациентов

Дети

Использование в этой возрастной группе не рекомендуется.

Существуют ограниченные клинические данные об опыте применения Фозиноприл-Тева у гипертензивных детей в возрасте от 6 лет и старше (см. раздел 5.2). Оптимальная дозировка не была определена у детей любого возраста. Рекомендаций по дозировкам для детей с массой тела менее 50 кг нет.

Пациенты пожилого возраста

Снижения дозировки не требуется пациентам с клинически нормальной функцией почек и печени, поскольку не было выявлено существенных различий в фармакокинетических показателях или антигипертензивного эффекта фозиноприлата у пожилых по сравнению с более молодыми пациентами. Однако следует контролировать функцию почек и уровень калия в сыворотке крови, поскольку может произойти ухудшение функции почек и гиперкалиемия.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Лечение следует начинать с дозы 10 мг. Хотя скорость гидролиза может быть замедлена, степень гидролиза заметно не снижается у пациентов с печеночной недостаточностью. В этой группе пациентов имеются данные о снижении печеночного клиренса фозиноприлата с компенсаторным увеличением экскреции почками.

Пациенты с почечной недостаточностью

Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг в сутки, однако терапию следует проводить с осторожностью особенно при СКФ менее 10 мл / мин.

Способ применения

Для приема внутрь.

Дозировка должна подбираться индивидуально. Фозиноприл-Тева следует принимать примерно в одно и то же время каждый день, независимо от приема пищи. Таблетки не делить.

При лечении *артериальной гипертензии* необходимо, по возможности, прекратить прием других гипотензивных средств за несколько дней до начала приема Фозиноприл-Тева.

Продолжительность лечения определяется лечащим врачом.

4.3 Противопоказания

- повышенная чувствительность к фозиноприлу, другим ингибиторам АКФ или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- наследственный или идиопатический ангионевротический отек, в том числе в анамнезе, после приема других ингибиторов АКФ
- стеноз почечной артерии (двусторонний или односторонний у пациентов с единственной почкой)
- одновременный прием с сакубитрилом / валсартаном; фозиноприл нельзя начинать ранее, чем через 36 часов после последней дозы сакубитрила / валсартана
- пациентам с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) при одновременном применении с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен
- кардиогенный шок
- лица с наследственной непереносимостью фруктозы, дефицитом фермента Lарр-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Начальная доза 10 мг не изучалась у пациентов старше 75 лет, получавших лечение по поводу сердечной недостаточности, и у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью IV стадии по NYHA.

Ожидается повышенный риск развития сильной гипотензии, гиперкалиемии и/или быстрого повышения уровня калия, когда начало лечения фозиноприлом осуществляется с использованием дозы 10 мг у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (IV стадия по NYHA) и/или у пожилых пациентов и пациентов, пациентов с нарушением функции почек, получающих лечение по поводу сердечной недостаточности, или пациентов с гипертензивной болезнью, получающих сопутствующие диуретики.

Симптоматическая гипотензия

Симптоматическая гипотензия в редких случаях наблюдается у пациентов с неосложненной гипертензией. У пациентов с артериальной гипертензией, получающих фозиноприл, гипотензия проявляется раньше у пациентов с гиповолемией, например, после лечения диуретиками, ограничений пищевой соли, после диареи и рвоты или при

проведении почечного диализа при подтвержденной тяжелой ренин – зависимой гипертензии (см. раздел 4.5 и раздел 4.8). Симптоматическая гипотензия наблюдалась у пациентов с сердечной недостаточностью с или без сопутствующей почечной недостаточностью. Риск в большей степени велик у пациентов с более тяжелой сердечной недостаточностью при применении больших доз петлевых диуретиков, гипонатриемии, нарушенной почечной функции или у пожилых пациентов. Пациентов с повышенным риском возникновения симптоматической гипотензии рекомендуется тщательно наблюдать в начале лечения и при корректировке дозы. Безопасность начальной дозы 10 мг не изучалась у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью IV стадии по NYHA. Это также относится к пациентам с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярной болезнью, у которых значительное падение кровяного давления может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

При развитии гипотензии, пациента следует положить горизонтально, и, при необходимости, выполнить внутривенное вливание физиологического раствора (0,9% раствор натрия хлорида). Временная гипотензивная реакция не является противопоказанием к последующему применению препарата, которое может не иметь проблем после повышения кровяного давления после увеличения объема.

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью с нормальным или пониженным давлением, с применением фозиноприла может происходить последующее падение артериального системного давления. Данный эффект ожидаем и, в целом, не является причиной для остановки лечения. Если гипотензия симптоматическая, то возможно необходимо уменьшить дозу фозиноприла или прекратить лечение.

Стеноз аортального и митрального клапана/ гипертрофическая кардиомиопатия

Фозиноприл, как и другие ингибиторы АКФ, необходимо принимать с осторожностью у пациентов со стенозом митрального клапана и состояниями, при которых затруднена проходимость пути оттока левого желудочка, как например, при аортальном стенозе или гипертрофической кардиомиопатии.

Нарушения функции почек

В случаях нарушения функции почек, начальную дозу фозиноприла натрия не надо корректировать. Обычной медицинской практикой для этих пациентов является регулярный мониторинг уровня калия и креатинина.

У пациентов с сердечной недостаточностью, гипотензия, возникающая после начала лечения АКФ ингибиторами, может привести к некоторому дальнейшему ухудшению почечной функции. Об острой почечной недостаточности, как правило, обратимой, сообщалось в подобных ситуациях.

У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки, получающих лечение ингибиторами ангиотензин-конвертирующего фермента, наблюдалось повышение мочевины крови и сывороточного креатинина, эффекты, которые были полностью обратимы после прекращения лечения. Данный риск особенно высок для пациентов с почечной недостаточностью. При наличии признаков реноваскулярной гипертензии, повышается риск развития тяжелой гипотензии и почечной недостаточности. У этих пациентов, лечение необходимо начинать под тщательным медицинским наблюдением с низких доз и осторожным титрованием дозировки. Поскольку лечение диуретиками может способствовать вышеупомянутым состояниям, лечение диуретиками необходимо прекратить, и наблюдать почечную функцию в течение первых недель лечения фозиноприлом.

У некоторых пациентов с гипертензией без явно выраженных предшествующих реноваскулярных жалоб, происходили повышения мочевины крови и сывороточного креатинина, которые были в целом незначительными и временными, в частности при применении фозиноприла одновременно с диуретиками. Данный риск увеличивается у пациентов с имеющейся почечной недостаточностью. Возможно, необходимо уменьшить дозу или прекратить лечение диуретиками и/или фозиноприлом.

Предварительная оценка почечной функции

Оценка пациента с артериальной гипертензией должна включать оценку функции почек до начала терапии и во время лечения.

Протеинурия

У пациентов с уже существующей почечной недостаточностью может в редких случаях наблюдаться протеинурия. При клинически значимых случаях протеинурии (более 1 г / сут) фозиноприл следует использовать только после очень тщательной оценки пользы/риска и при этом необходимо вести регулярный мониторинг клинических и лабораторных показателей.

Гиперчувствительность/отёк Квинке

Об отёке Квинке лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани сообщалось в редких случаях у пациентов, получающих лечение ингибиторами ангиотензин-конвертирующего фермента, в том числе и фозиноприлом натрия. Он может развиваться в любое время во время лечения. В таких случаях необходимо немедленно прекратить применение фозиноприла натрия, предпринять соответствующие меры и тщательно наблюдать пациента до явного полного исчезновения симптомов. Даже в случаях с отеком только лишь языка (если не затронуто дыхание), возможно, потребуются наблюдать пациентов в течение более длительного периода, поскольку лечение антигистаминными средствами и кортикостероидами может оказаться недостаточным.

Очень редко сообщалось о смертельных исходах в результате отека Квинке гортани или языка. Однако, у пациентов с отеком языка, голосовой щели или гортани, весьма возможно затруднение проходимости дыхательных путей, особенно у пациентов после операции на дыхательных путях. В таких случаях, необходимо немедленно оказать неотложную помощь (которая может включать применение адреналина и/или открытие дыхательных путей). Пациент должен остаться под непосредственным медицинским наблюдением до полного и устойчивого исчезновения симптомов.

Совместное применение с ингибиторами мишени рапамицина в клетках (mTOR) (н-р., сиролимус, эверолимус, темзиролимус)

Пациенты, принимающие сопутствующие ингибиторы mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темзиролимус), имеют повышенный риск развития ангионевротического отека (например, отек дыхательных путей или языка, с или без нарушения дыхания) (см. раздел 4.5).

У пациентов с отеком Квинке в анамнезе, не связанным с применением ингибитора АКФ, может повышаться риск развития отека Квинке во время применения ингибитора АКФ (см. раздел 4.3).

Анафилактикоидные реакции у пациентов с гемодиализом

Об анафилактикоидных реакциях сообщалось у пациентов с гемодиализом мембранами с высокой гидравлической проницаемостью (например, AN 69) и одновременно получающих лечение ингибиторами АКФ. Необходимо уделять внимание использованию различного типа мембран для диализа или применению различных антигипертензивных препаратов у данных пациентов.

Анафилактикоидные реакции во время аферезиса липопротеидом низкой плотности (ЛНП аферезис)

Опасные для жизни анафилактикоидные реакции происходили в редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АКФ во время ЛНП аферезиса с сульфатом декстрана. Данные реакции предотвращались прекращением лечения ингибиторами АКФ перед началом каждого сеанса аферезиса.

Анафилактикоидные реакции при десенсибилизации

У пациентов, принимающих ингибиторы АКФ, развивались устойчивые анафилактикоидные реакции во время проведения десенсибилизации (например, ядом

перепончатокрылых). Таких реакций можно избежать путем временной отмены приема ингибиторов АКФ.

Кишечный ангионевротический отек

Во время приема ингибиторов АКФ редко отмечался отек слизистой оболочки кишечника. В таких случаях пациенты жаловались на боли в животе (при этом тошноты и рвоты могло не быть), в некоторых случаях отек слизистой оболочки кишечника возникал без отека лица, уровень С1-эстераз был в норме. Симптомы исчезали после прекращения применения ингибиторов АКФ. Отек слизистой оболочки кишечника следует учитывать при дифференциальной диагностике у пациентов с жалобами на абдоминальные боли на фоне лечения ингибиторами АКФ.

Нарушение функции печени

Высокая концентрация в плазме фозиноприла может возникнуть у больных с нарушениями функции печени.

В редких случаях применение ингибиторов АКФ связывалось с синдромом, который начинается с холестатической желтухи и развивается в мгновенный печеночный некроз и (иногда) влечет за собой смерть. Механизм, отвечающий за этот синдром, неизвестен. Пациентам, получающим фозиноприл с последующим заболеванием желтухи и выраженным повышением печеночных ферментов, необходимо прекратить прием фозиноприла с последующим соответствующим лечением.

У пациентов с нарушением функции печени может развиваться повышение концентрации фозиноприла в плазме крови. В исследовании с участием пациентов с алкогольным или билиарным циррозом общий клиренс фозиноприлата в организме снижался, а показатель АУС плазмы крови приблизительно удваивался.

Нейтропения / агранулоцитоз

О нейтропении / агранулоцитозе, тромбоцитопении и анемии сообщалось у пациентов, принимающих ингибиторы АКФ. В редких случаях, нейтропения возникает у пациентов с нормальной почечной функцией без каких – либо других осложнений. Нейтропения и агранулоцитоз обратимы после прекращения лечения ингибиторами АКФ. Фозиноприл необходимо применять с особой осторожностью у пациентов с коллагенозом сосудов, у пациентов, принимающих иммунодепрессанты, у пациентов, принимающих аллопуринол или прокаинамид, и у пациентов с несколькими такими осложняющими факторами, особенно при подтвержденной предшествующей почечной недостаточности. У некоторых из таких пациентов развивались тяжелые инфекционные заболевания, которые, в некоторых случаях, не поддавались интенсивному лечению антибиотиками. При применении фозиноприла натрия у данной группы пациентов, рекомендуется наблюдение уровня лейкоцитов в крови и напоминание пациентам сообщать о любом симптоме, предполагающем инфекционное заболевание.

Этнические факторы

Как и при приеме других ингибиторов АКФ, фозиноприл натрия может быть менее эффективным при снижении кровяного давления среди пациентов негроидной расы, чем у пациентов другой расы, возможно, из-за более высокой распространенности низкорениновой артериальной гипертензии у пациентов негроидной расы.

Кашель

При применении АКФ ингибиторов сообщалось о кашле. Характерен сухой, стойкий кашель, который исчезает после прекращения лечения. Кашель, вызванный применением АКФ ингибиторов, необходимо включить в дифференциальную диагностику кашля.

Хирургия/Анестезия

У пациентов после обширного оперативного вмешательства или анестезии средствами, вызывающими гипотензию, фозиноприл натрия может заблокировать образование ангиотензина II, вторичного в компенсаторном высвобождении ренина. Если

гипотензия, предположительно, является результатом данного механизма, ее можно устранить путем увеличения объема крови.

Гиперкалиемия

Поскольку ингибиторы АКФ снижают образование ангиотензина II, что приводит к снижению выработки альдостерона, повышение уровня калия в сыворотке (> 5,5 мг-экв / л) не является неожиданным для этого класса препаратов.

У пациентов с почечной недостаточностью, сахарным диабетом, гипоальдостеронизмом или тех, кто принимает калийсберегающие диуретики, калиевые добавки или калийсодержащие солизаменители, или другие препараты, увеличивающие концентрации ионов калия в сыворотке (например, гепарин, ко-тримоксазол, также известный как триметоприм /сульфаметоксазол) ингибиторы АКФ повышают риск развития гиперкалиемии. Если одновременный прием вышеупомянутых средств является необходимым, рекомендуется периодический контроль калия в сыворотке крови (см. раздел 4.5).

Пациенты, страдающие диабетом

Для пациентов, страдающих диабетом и принимающих пероральные антидиабетические препараты или инсулин, необходим тщательный гликемический контроль в течение первого месяца лечения АКФ ингибитором (см. раздел 4.5).

Литий

Сочетание лития и фозиноприла натрия не рекомендуется (смотреть раздел 4.5).

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются данные о том, что одновременное применение ингибиторов АКФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена увеличивает риск гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому двойная блокада РААС путем комбинированного применения ингибиторов АКФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется.

Если терапия с двойной блокадой считается абсолютно необходимой, это должно происходить только под наблюдением специалиста и при условии постоянного тщательного мониторинга функции почек, электролитов и АД. Ингибиторы АКФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не должны использоваться совместно у пациентов с диабетической нефропатией.

Серологическое исследование

Фозиноприл-Тева может вызвать ложные низкие значения сывороточных уровней дигоксина при количественном определении с использованием метода угольной абсорбции. Поэтому рекомендуется использовать другие наборы.

Терапия Фозиноприл-Тева должна быть прекращена за несколько дней перед проведением тестов на оценку функции паращитовидных желез.

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Циклоспорин

при одновременном применении циклоспорина с ингибиторами АКФ повышается риск возникновения гиперкалиемии. Рекомендуется контроль концентрации калия в крови.

Диуретики

При назначении диуретиков пациентам, принимающим фозиноприл натрия, усиливается антигипертензивный эффект.

Пациенты, которые уже принимают диуретики, и в частности те, у которых лечение диуретиками начато недавно, могут испытывать чрезмерное понижение кровяного давления при включении фозиноприла натрия. Возможность развития симптоматической гипотензии в результате применения фозиноприла натрия можно минимизировать путем комбинированной терапии и корректировки дозы под тщательным медицинским наблюдением (смотреть раздел 4.4).

Калиевые добавки, калийсберегающие диуретики, калийсодержащие заменители соли или прочие лекарственные препараты, повышающие сывороточный калий (например, гепарин) (см. раздел 4.4. Гиперкалиемия).

Хотя, сывороточный калий обычно находится в пределах нормы, у некоторых пациентов развивается гиперкалиемия на фоне применения фозиноприла. Факторы риска возникновения гиперкалиемии включают почечную недостаточность, сахарный диабет и одновременное применение калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), калиевых добавок, калийсодержащих заменителей соли или других лекарственных препаратов, повышающих сывороточный калий (например, гепарин). Применение вышеуказанных препаратов, в частности у пациентов с нарушенной почечной функцией, может привести к существенному повышению уровня сывороточного калия. Рекомендуется контроль концентрации калия в крови.

При применении фозиноприла натрия с диуретиками, не сберегающими калий, может усугубиться гипокалиемия, вызванная применением диуретиков.

Литий

Об обратимом повышении концентраций лития в сыворотке и токсичности сообщалось при одновременном применении лития и АКФ ингибиторов. Одновременное применение тиазидных диуретиков может увеличивать риск литиевой токсичности и повышать уже существующую литиевую токсичность при применении АКФ ингибиторов. Не рекомендуется применять фозиноприл натрия, но если комбинированная терапия необходима, то так же необходим тщательный контроль уровней сывороточного лития (см. раздел 4.4).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в том числе и ацетилсалициловая кислота ≥ 3 г/день

Длительное применение НПВП может понижать антигипертензивный эффект АКФ ингибитора. НПВП и АКФ ингибиторы дополнительно влияют на повышение сывороточного калия и могут привести к ухудшению почечной функции. Эти эффекты обычно обратимы. У пациентов с нарушенной функцией почек, таких как пожилые люди или с обезвоживанием может возникнуть острая почечная недостаточность.

Другие антигипертензивные препараты

Одновременное применение с другими антигипертензивными препаратами, например, бета-блокаторами, антагонистами кальция и диуретиками может повышать антигипертензивный эффект. Одновременное применение с нитроглицерином и другими нитратами, или прочими вазодилататорами может понижать кровяное давление.

Данные клинических испытаний показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при совместном применении ингибиторов АКФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена связана с более высокой частотой нежелательных явлений, таких как гипотензия, гиперкалиемия и снижение почечной функции (в том числе острая почечная недостаточность) по сравнению с использованием одного агента РААС (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

Лекарственные препараты, повышающие риск развития ангионевротического отека

Одновременное применение ингибиторов АКФ с сакубитрилом / валсартаном противопоказано, поскольку это увеличивает риск развития ангионевротического отека.

Ингибиторы mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус)

Пациенты, получающие сопутствующую терапию ингибиторами mTOR, имеют повышенный риск развития ангионевротического отека (см. раздел 4.4).

Ко-тримоксазол (триметоприм / сульфаметоксазол)

Пациенты, принимающие ко-тримоксазол (триметоприм / сульфаметоксазол), могут подвергаться повышенному риску гиперкалиемии (см. раздел 4.4).

Трициклические антидепрессанты / нейролептики / анестетики

Одновременное применение определенных лекарственных препаратов для анестезии, трициклических антидепрессантов и нейролептиков с АКФ ингибиторами может вызвать последующее понижение артериального давления (смотреть раздел 4.4).

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут снижать антигипертензивное действие ингибиторов АКФ.

Противодиабетические препараты

Одновременное применение ингибиторов АКФ и противодиабетических лекарственных препаратов (инсулин, пероральные гипогликемические препараты) могут повышать уровень глюкозы в крови, тем самым, понижая эффект препаратов и повышая риск возникновения гипогликемии. Данное явление чаще происходит в течение первых недель комбинированной терапии и у пациентов с почечной недостаточностью.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитики, бета-блокаторы, нитраты

Фозиноприл натрия можно одновременно применять с ацетилсалициловой кислотой (в дозировке для кардиологических пациентов), тромболитиками, бета-блокаторами и/или нитратами.

Ингибиторы эндогенного синтеза простагландинов

Сообщалось, что индометацин может снижать антигипертензивный эффект других ингибиторов АКФ, особенно в случаях гипертензии с низким содержанием ренина. Другие нестероидные противовоспалительные средства (например, аспирин) могут оказывать аналогичное действие.

Иммунодепрессанты, цитостатические препараты, системные кортикостероиды или прокаинамид, аллопуринол

Следует избегать одновременного применения фозиноприл натрия с иммунодепрессантами или лекарственными препаратами, которые могут вызывать лейкопению.

Алкоголь

Алкоголь повышает гипотензивный эффект фозиноприла натрия.

Антациды

Антациды (например, алюминия гидроокись, окись магния, симетикон) могут ослаблять всасывание фозиноприла натрия, и поэтому оба препарата необходимо принимать отдельно с минимальным промежутком времени в 2 часа.

Другие антигипертензивные препараты:

Комбинация с другими антигипертензивными средствами, такими как бета-блокаторы, метилдопа, антагонисты кальция и диуретики, может усилить антигипертензивный эффект. Одновременный прием с глицерилтринитратом и другими нитратами или другими вазодилататорами может дополнительно снизить кровяное давление.

Иммунодепрессанты

Одновременный прием фозиноприла натрия с иммуносупрессантами (например, азатиоприном) может увеличить риск развития лейкопении.

Лабораторные исследования

Фозиноприл натрия может вызывать неправильные измерения дигоксина в сыворотке во время анализа методом абсорбции активированным древесным углём (Комплект RIA Digi-Tab® для дигоксина). Перед проверкой паращитовидной железы рекомендуется приостановить лечение фозиноприлом натрия на несколько дней.

4.6 Фертильность, беременность и лактация.

Беременность

Применение АКФ ингибиторов не рекомендуется в течение первого триместра беременности (смотреть раздел 4.4). Применение АКФ ингибиторов противопоказано в течение второго и третьего триместров беременности (смотреть разделы 4.3 и 4.4).

Эпидемиологические данные по поводу тератогенности после воздействия АКФ ингибиторов в течение первого триместра беременности не являются заключительными;

однако, не следует исключать даже малое увеличение риска. Если только продолжение лечения АКФ ингибитором не является критическим, пациентам, планирующим беременность, необходимо перейти на альтернативное лечение гипертонии с установленным профилем безопасности во время беременности. При диагностике беременности, необходимо немедленно прекратить лечение АКФ ингибиторами и, при необходимости, начать альтернативное лечение.

Лечение АКФ ингибиторами во время второго и третьего триместров, как известно, вызывает фетотоксичность (ослабляет почечную функцию, вызывает маловодие, замедление окостенения костей черепа) и неонатальную токсичность (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия) (см. раздел 5.3). При необходимости лечения АКФ ингибиторами во втором триместре беременности, рекомендуется ультразвуковое исследование почечной функции и черепа. Младенцы, матери которых получали лечение АКФ ингибиторами, должны находиться под тщательным наблюдением для выявления гипотонии (см. разделы 4.3 и 4.4).

Фозиноприлат, который проникает через плаценту, был удален из кровообращения новорожденного перитонеальным диализом с некоторой клинической пользой, и теоретически может быть удален обменным переливанием крови.

Лактация

Из-за ограниченных данных по поводу использования Фозиноприла в период лактации, применение данного препарата не рекомендуется, и предпочтительно использование альтернативных методов лечения с более лучшими показателями безопасности во время кормления грудью, особенно новорожденных и недоношенных.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или при выполнении любой работы, требующей повышенного внимания из-за возможного появления головокружения или гипотензии, особенно после начальной дозы препарата у больных, принимающих диуретические лекарственные средства.

4.8 Нежелательные реакции

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто ($\geq 1/10$), часто (\geq от $1/100$ до $< 1/10$), нечасто (\geq от $1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Инфекционные и паразитарные заболевания

Часто

– инфекции верхних дыхательных путей, фарингит, ринит, вирусные инфекции

Нечасто

– синусит, трахеобронхит

Редко

– пневмония, ларингит

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто

– временное снижение гемоглобина, снижение гематокрита

Редко

– временная анемия, эозинофилия, лейкопения, лимфаденопатия, нейтропения, тромбоцитопения

Очень редко

– агранулоцитоз

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Нечасто

– снижение аппетита, подагра, гиперкалиемия

Неизвестно

– расстройство аппетита, колебания веса

Нарушения психики

Часто

– нарушение сна, переменчивость настроения

Нечасто

– бессонница, тревожность, депрессия, спутанность сознания, парестезии при использовании в высоких дозах

Неизвестно

– неадекватное поведение

Нарушения со стороны нервной системы

Часто

– головокружение, головная боль

Нечасто

- инфаркт головного мозга, парестезия, сонливость, инсульт, обморок, искажение вкусовых ощущений, тремор, нарушение сна

Редко

- расстройство речи, нарушение памяти, дезориентация

Нарушения со стороны органа зрения

Часто

– нарушения зрения

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Нечасто

– нарушения слуха, шум в ушах, ушная боль, звон в ушах, головокружение

Нарушения со стороны сердца

Часто

- тахикардия, аритмия, сердцебиение, стенокардия

Нечасто

– стенокардия, инфаркт миокарда, остановка сердечной деятельности, нарушения сердечного ритма, нарушения проводимости

Нарушения со стороны сосудов

Часто

– гипотензия, ортостатическая гипотензия

Нечасто

– шок, гипертензия, транзиторная ишемия

Редко

приливы, кровотечение, болезнь периферических сосудов

Неизвестно

– гипертонический криз

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто

– сухой кашель

Нечасто

– одышка, ринит, фарингит, трахеобронхит, синусит

Редко

– бронхоспазм, носовое кровотечение, легочные инфильтраты, застой легких, пневмония

Неизвестно

– дисфония, плеврит

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто

– тошнота, рвота, диарея, диспепсия, боль в животе, вздутие живота, дисгевзия

Нечасто

– запор, сухость во рту, метеоризм

Редко

– поражения полости рта, панкреатит, припухлость языка, вздутие живота, дисфагия

Очень редко

- отек желудочно-кишечном тракте, кишечная непроходимость (частичная)

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Редко

– гепатит, холестатическая желтуха

Очень редко

– печеночная недостаточность

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто

– сыпь, ангионевротический отек, дерматит

Нечасто

– гипергидроз, зуд, крапивница

Редко

– экхимозы

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Часто

– мышечно-скелетная боль, миалгия

Редко

– артралгия, артрит, судороги

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто

– расстройства мочеиспускания

Нечасто

– почечная недостаточность, протеинурия

Редко

- нарушения со стороны простаты

Очень редко

- острая почечная недостаточность

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Часто

– сексуальная дисфункция

Общие расстройства

Часто

– усталость, отеки, астения, слабость, боль в груди (не кардиологического характера), увеличение уровня щелочной фосфатазы, билирубина, лактатдегидрогеназы, увеличение трансаминаз

Нечасто

– лихорадка, периферические отеки, боль в грудной клетке, внезапная смерть, увеличение массы тела, увеличение мочевины крови, увеличение сывороточного креатинина

Редко

– слабость в одной конечности, незначительное повышение уровня гемоглобина, гипонатриемия

Неизвестно

– нарушение функции печени, периферические отеки, гипертермия.

Симптомокомплекс, который может включать одно или несколько из следующего: лихорадка, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, положительные антиядерные антитела (ANA), повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилия, лейкоцитоз, сыпь, светочувствительность или другие дерматологические проявления.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий».

<http://www.ndda.kz>

4.9 Передозировка

Симптомы: выраженное снижение АД, брадикардия, шок, нарушение водно-электролитного баланса, острая почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, сердцебиение, брадикардия, головокружение, беспокойство и кашель.

Лечение: прием препарата следует прекратить, больного поместить в положении «лежа» с приподнятыми ногами, быстро ввести внутривенно 0.9% физиологический раствор. Меры по предотвращению всасывания, такие как промывание желудка, введение адсорбентов и сульфата натрия в течение 30 минут после приема и ускорения выведения следует применять, если передозировка произошла недавно.

При передозировке пациент должен находиться под пристальным наблюдением медицинского персонала, желательна в отделении интенсивной терапии. Необходим частый контроль сывороточных электролитов и креатинина. Терапевтические меры зависят от типа и тяжести симптомов. Рекомендовано рассмотреть лечение ангиотензином II. Брадикардия или обширные вагальные реакции следует устранять путем введения атропина. В некоторых случаях возможно использование кардиостимулятора. Фозиноприлат не выводится из организма путем диализа.

Применение гемодиализа неэффективно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ) ингибиторы, простые.

Фозиноприл.

Код АТХ С09АА09

Фозиноприл - ингибитор ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ), является пролекарством. После приема внутрь из фозиноприла быстро и полностью образуется активный метаболит – фозиноприлат, который препятствует превращению ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, что приводит к вазодилатации, снижению секреции альдостерона, может вызвать небольшое увеличение содержания

калия в сыворотке крови, снижение содержания натрия. Оказывает гипотензивное, вазодилатирующее, диуретическое и калийсберегающее действие. Снижает общее периферическое сопротивление и системное артериальное давление. Способен ингибировать и тканевые АКФ. Гипотензивный эффект обусловлен также подавлением распада брадикинина, который обладает выраженным сосудорасширяющим эффектом. У пациентов с сердечной недостаточностью предполагается, что благоприятные эффекты фозиноприла в основном являются результатом подавления ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; ингибирование АКФ приводит к уменьшению преднагрузки и постнагрузки для сердца. Снижение артериального давления (АД) не сопровождается изменением объема циркулирующей крови, мозгового и почечного кровотока, кровоснабжения внутренних органов, скелетных мышц, кожи, активности миокарда. После однократного приема внутрь гипотензивный эффект развивается в течение 1 часа, достигается максимум через 3 - 6 часов и сохраняется 24 часа.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь, абсорбция препарата составляет приблизительно 30-40%.

Степень абсорбции не зависит от приема пищи, но скорость всасывания может быть замедленной.

Быстрый и полный гидролиз в фозиноприлат происходит преимущественно в слизистой оболочке ЖКТ и печени.

Время достижения C_{max} не зависит от дозы и достигается примерно через три часа и соответствует пику ингибирования пренессорной реакции ангиотензина I через 3 - 6 часов после введения. После приема многократных или разовых доз, фармакокинетика (C_{max} , AUC) прямо пропорциональна принятой дозе фозиноприла.

Распределение

Фозиноприлат связывается с белками крови на $> 95\%$, имеет относительно малый объем распределения и в незначительной степени связан с клеточными компонентами крови.

Биотрансформация

Через один час после перорального введения фозиноприла натрия, менее 1% фозиноприла в плазме остается в неизменной форме, 75% присутствует в форме активного фозиноприлата, 15-20% в форме фозиноприлат глюкуронида (не активный метаболит), а остальная часть (около 5%), в форме 4 - гидроксид метаболита фозиноприлата (активный метаболит).

Элиминация

Фозиноприлат выводится с желчью и мочой. Период полувыведения фозиноприлата у пациентов с нормальной печеночной и почечной функцией составляет 11,5 часов и 14 часов у пациентов с сердечной недостаточностью.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 80 мл / мин / $1,73$ м²) общий клиренс фозиноприлата составляет примерно половину от наблюдаемого у пациентов с нормальной функцией почек, при этом не наблюдается значительных изменений в абсорбции, биодоступности и связывании с белками плазмы. Клиренс фозиноприлата не изменяется в зависимости от степени почечной недостаточности; уменьшение выведения почками компенсируется увеличением гепатобилиарной элиминации. У пациентов с различными степенями почечной недостаточности наблюдалось небольшое увеличение значений AUC (менее чем вдвое от нормальных значений), включая терминальную почечную недостаточность (клиренс креатинина < 10 мл / мин / $1,73$ м²).

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с печеночной недостаточностью (алкоголизм или билиарный цирроз) гидролиз фозиноприла существенно не снижается, хотя скорость гидролиза может быть

снижена; общий клиренс фозиноприлата у таких пациентов уменьшается вдвое, по сравнению с пациентами с нормальной печеночной функцией.

Дети

Существуют лишь ограниченные фармакокинетические данные на детей и подростков, полученные в ходе фармакокинетического исследования 19 пациентов с гипертонической болезнью в возрасте от 6 до 16 лет, которые получили одну дозу 0,3 мг/кг раствора фозиноприла.

Необходимо определить сопоставимость показателей AUC и C_{max} фозиноприлата (активная форма фозиноприла) у детей от 6 до 16 лет с таковыми у взрослых, получающих 20 мг фозиноприла в виде раствора.

Период полувыведения Фозиноприлата составил 11-13 часов и был схож на всех этапах исследования.

5.3. Данные доклинической безопасности

Предварительные клинические данные традиционных фармакологических исследований безопасности, токсичности повторной дозы, генотоксичности и канцерогенного потенциала не предполагают повышение риска у людей. Репродуктивные исследования показывают, что токсичность фозиноприла не оказывает отрицательного воздействия на фертильность и репродуктивную функцию крыс, а также не несет тератогенного эффекта. Испытания на животных показали, что ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента отрицательно влияют на развитие плода на последней стадии беременности (2-3 триместр), приводя к эмбриональным заболеваниям и врожденным аномалиям, в частности аномалиям черепа. Также сообщалось о фетотоксичности, задержке внутриутробного развития и устойчивом артериальном протоке. Эти отклонения в развитии, предположительно, частично вызваны прямым воздействием АКФ ингибиторов на эмбриональную ренин-ангиотензиновую систему и частично ишемией, которая возникает в результате гипотонии матери, уменьшения эмбрионального плацентарного кровообращения и снабжения эмбриона кислородом/питательными веществами. В исследовании, в котором самкам крыс вводили фозиноприл до спаривания и в течение беременности, был обнаружен рост смертности крысят в период лактации. Определено, что вещество проникает через плаценту и выделяется в молоко.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия кроскармеллоза

Лактозы моногидрат

Крахмал прежелатинизированный

Целлюлоза микрокристаллическая

Глицерола дибехинат

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3 Срок годности

2 года

Не применять по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25° С.

Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Форма выпуска и упаковка

По 7 или 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной с покрытием из фольги алюминиевой с внутренней стороны и фольги алюминиевой.

По 4 контурных ячейковых упаковки по 7 таблеток или по 3 контурных ячейковых упаковки по 10 таблеток вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в картонную коробку.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Особые требования отсутствуют.

6.7. Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Актавис Групп

Reykjavíkurvegur 76-78 220 Хафнарфьордур

Исландия

Тел: 550 3300

Факс: 550 3301

Адрес электронной почты: actavis@actavis.is

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Казахстан

ТОО «ратиофарм Казахстан», 050059 г. Алматы, пр. Аль-Фараби 17/1, БЦ «Нурлы-Тау» корпус 5Б, 6 этаж.

Тел: +7 (727) 325-16-15

Адрес электронной почты: info.tevakz@tevapharm.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-ЛС-5№010680 для 10 мг

РК-ЛС-5№010681 для 20 мг

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 14.01.2008г.

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 26.10.2017г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>