

УТВЕРЖДЕНА

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

от «___» _____ 20__ г.

№ _____

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Кардиоприл, 10 мг и 20 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание

Натрия фозиноприл

2.2. Качественный и количественный состав

Одна таблетка содержит

активное вещество - натрия фозиноприл 10.0 мг и 20.0 мг

вспомогательные вещества: лактозы безводной 64.8 мг

Полный список вспомогательных веществ, см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки

Таблетки белого или почти белого цвета плоскоцилиндрической формы. На одной стороне таблетки имеется фаска и риска, на другой фаска и фирменный логотип в виде креста

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Артериальная гипертензия:

Кардиоприл предназначен для лечения артериальной гипертензии. Кардиоприл может применяться как самостоятельно, так и в комбинации с другими антигипертензивными средствами. Антигипертензивные эффекты таблеток Кардиоприл и диуретиков, применяемых одновременно, являются приблизительно аддитивными.

Сердечная недостаточность:

Кардиоприл предназначен для лечения сердечной недостаточности в комбинации с другими антигипертензивными агентами; особенно целесообразна комбинация с диуретиком.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Артериальная гипертензия

Пациенты с артериальной гипертензией, не принимавшие диуретики:

Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг один раз в день. Дозу необходимо подбирать в зависимости от динамики снижения артериального давления. Обычная доза составляет от 10 до 40 мг один раз в день. При отсутствии достаточного гипотензивного эффекта возможно дополнительное назначение диуретиков.

Пациенты с артериальной гипертензией, которые в настоящее время принимают диуретики (или со сниженным объемом циркулирующей жидкости):

Диуретик следует прекратить за несколько дней до начала терапии Кардиоприлом, чтобы уменьшить риск чрезмерного гипотензивного ответа.

Если артериальное давление недостаточно контролируется после 4 недель лечения, прием диуретиков может быть возобновлен. В качестве альтернативы, если диуретическая терапия не может быть прекращена, то начальная доза Кардиоприла должна составлять не более 10 мг, при тщательном врачебном контроле в течение нескольких часов и до стабилизации артериального давления.

Следует помнить, что одновременный прием Кардиоприл с препаратами, содержащими в своем составе калий, или калийсберегающие диуретики, могут привести к повышению уровня калия в сыворотке.

Сердечная недостаточность

Рекомендованная начальная доза составляет 10 мг один раз в день. Если начальная доза препарата хорошо переносится, дозу можно титровать с недельными интервалами в зависимости от клинического ответа до 40 мг один раз в день.

Кардиоприл рекомендуется применять в комбинации с диуретиком.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции почек общий клиренс из организма фозиноприлата происходит, приблизительно, на 50% медленнее, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Поскольку выведение с желчью, как минимум, частично компенсирует сниженное выведение почками, клиренс натрия фозиноприла из организма у пациентов с почечной недостаточностью разной степени, значительно не отличается.

Лечение следует начинать в дозе 5-10 мг, однако рекомендуется соблюдать особую осторожность у пациентов с почечной недостаточностью. Затем, в зависимости от ответа на терапию, дозу следует титровать до достижения желаемого терапевтического эффекта. У пациентов с застойной сердечной недостаточностью и хронической почечной недостаточностью последующие корректировки дозы должны быть сделаны для контроля сердечной недостаточности пациента при тщательном клиническом наблюдении, включая частое определение функции почек.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Начинать лечение следует с дозы 10 мг. Хотя скорость гидролиза может быть замедлена, выраженность гидролиза у пациентов с печеночной недостаточностью значимо не уменьшается. У пациентов этой группы не было обнаружено доказательств уменьшения печеночного клиренса фозиноприлата с компенсаторным увеличением выведения почками.

Способ применения

Препарат Кардиоприл предназначен для приема внутрь.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к компонентам препарата или ингибиторам АКФ
- лицам с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом фермента Lapp (ЛАПП)-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы
- наследственный или идиопатический ангионевротический отек, в том числе в анамнезе, после приема других ингибиторов АКФ
- кардиогенный шок
- стеноз почечной артерии (двусторонний или односторонний у пациентов с единственной почкой)
- одновременный прием с сакубитрилом / валсартаном
- одновременное применение с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²)

- одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека
- анурия
- подагра
- выраженные нарушения электролитного баланса
- беременность, период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Ангионевротический отек головы и шеи

Существуют редкие сообщения об ангионевротическом отеке лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани у пациентов, которые лечились ингибиторами АКФ, включая фозиноприл. Ангионевротический отек может возникнуть в любой момент лечения. В таком случае прием фозиноприла следует немедленно прекратить, назначить необходимое лечение и наблюдать за состоянием пациента до полного исчезновения симптомов, прежде чем он будет выписан. Даже в случаях, если отек распространялся только на язык, без наличия респираторного дистресса, возможно длительное наблюдение за пациентом, так как лечение антигистаминными средствами и глюкокортикостероидами может быть недостаточным.

В очень редких случаях сообщается о летальных случаях в результате ангионевротического отека гортани или языка. У пациентов с повреждением языка, голосовой щели или гортани существует вероятность появления проблем с дыханием, особенно если в анамнезе есть операция на дыхательных путях. Такие случаи требуют неотложного лечения. Оно может включать введение адреналина и/или поддержку проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под постоянным наблюдением врача до полного, устойчивого снятия симптоматики.

Частота случаев развития ангионевротического отека, связанного с применением ингибиторов АКФ, выше у представителей негроидной расы.

Пациенты, принимающие сопутствующие ингибиторы mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус), могут подвергаться повышенному риску развития ангионевротического отека (например, отек дыхательных путей или языка, с или без респираторных нарушений).

Пациенты, у которых в анамнезе имеются данные о ангионевротическом отеке, не связанном с лечением ингибиторами АКФ, имеют больший риск развития такого отека при лечении ингибиторами АКФ.

Ангионевротический отек кишечника

Редко сообщалось о случаях ангионевротического отека кишечника у пациентов, получавших ингибиторы АКФ. Данное нежелательное явление манифестировало болью в животе (с тошнотой или рвотой или без них); в некоторых случаях предшествующий ангионевротический отек лица отсутствовал и уровень С-1 эстеразы был нормальным. Данный тип ангионевротического отека диагностировали с помощью таких процедур, как КТ, ультразвуковое исследование брюшной полости или во время хирургического вмешательства, и симптомы разрешались после прекращения терапии ингибитором АКФ. Ангионевротический отек кишечника следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики у пациентов с болью в области живота, принимающих ингибиторы АКФ.

Анафилактические реакции во время десенсибилизации

У двух пациентов, получавших десенсибилизирующую терапию путем применения яда насекомых на фоне применения другого ингибитора АКФ, эналаприла, развились угрожающие жизни анафилактикоидные реакции. У тех же пациентов развития этих реакций удалось избежать путем временного прекращения применения ингибитора

АКФ, но реакции возобновились после непреднамеренного повторного применения препарата. Поэтому проводить такие процедуры десенсибилизации у пациентов, получающих ингибиторы АКФ, следует с осторожностью.

Анафилактоидные реакции в процессе контакта с мембраной для высокопоточного гемодиализа/афереза липопротеинов

Сообщалось о возникновении анафилактоидных реакций у пациентов, получавших диализ с использованием высокопоточных мембран одновременно с лечением ингибитором АКФ. Об анафилактоидных реакциях также сообщалось у пациентов, получавших процедуры афереза липопротеиновой низкой плотности с абсорбцией сульфатом декстрана. Избежать развития этих реакций можно за счет временной приостановки приема ингибитора АКФ перед каждой процедурой афереза. У этих пациентов целесообразно рассмотреть возможность использования другого типа диализной мембраны или другого класса лекарственного препарата.

Нейтропения/агранулоцитоз

В редких случаях сообщалось о случаях агранулоцитоза и подавлении функции костного мозга во время лечения ингибиторами АКФ. Эти случаи отмечались чаще у пациентов с нарушенной функцией почек, особенно при наличии системных заболеваний соединительной ткани (системная красная волчанка или склеродермия). Необходимо следить за содержанием форменных элементов крови у таких пациентов.

Артериальная гипотензия

В редких случаях применение фозиноприла сочетается с развитием артериальной гипотензии у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. Как и в условиях применения других ингибиторов АКФ, симптоматическая гипотензия с большей вероятностью развивается у пациентов с дефицитом соли/жидкости в организме, у пациентов, получающих процедуры гемодиализа, придерживающихся диеты с низким содержанием соли, диареей или рвотой, или у пациентов с ренин-зависимой гипертензией. Дефицит объема циркулирующей жидкости и/или соли следует скорректировать до начала лечения фозиноприлом. Преходящая гипотензивная реакция не является противопоказанием к дальнейшему лечению, которое после возмещения дефицита соли и/или объема циркулирующей крови обычно можно продолжать без затруднений.

У пациентов с застойной сердечной недостаточностью, сочетающейся или не сочетающейся с почечной недостаточностью, лечение ингибиторами АКФ может вызывать развитие чрезмерной гипотензии, которая может сочетаться с олигурией или азотемией, а в редких случаях - с острой почечной недостаточностью или наступлением летального исхода. У таких пациентов лечение фозиноприлом следует начинать под тщательным медицинским наблюдением: за ними следует тщательно наблюдать в течение первых 2 недель лечения, а также в случае увеличения дозы фозиноприла или диуретика.

Следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы диуретика у пациентов с нормальным или низким артериальным давлением, которые получали интенсивное лечение диуретиками, или у которых наблюдается гипонатриемия.

Артериальная гипотензия сама по себе не является основанием для прекращения применения фозиноприла. Выраженность снижения артериального давления является наибольшей в начале курса лечения; стабилизация этого эффекта происходит в течение одной или двух недель; обычно показатели артериального давления возвращаются к значениям до лечения без снижения терапевтической эффективности.

В случае развития гипотензии пациенту следует придать лежачее положение, а при необходимости - назначить внутривенную инфузию 0,9% (9 мг/мл) раствора натрия хлорида.

Печеночная недостаточность

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

В редких случаях применение АКФ ингибиторов 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.

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 солезаменители, 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.

Кашель

Есть данные о появлении кашля после применения ингибиторов АКФ. Обычно кашель носит непродуктивный характер и прекращается после отмены препарата. Кашель, возникший вследствие применения ингибиторов АКФ, следует рассматривать как часть дифференциального диагноза кашля.

Нарушение функции печени

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

Нарушения функции почек

Вследствие ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, изменения функции почек должно быть ожидаемо у людей, подверженных данному риску.

У пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью, у которых функция почек может зависеть от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, лечение ингибиторами АКФ может привести к олигурии или к прогрессирующей азотемии, и в редких случаях к острой почечной недостаточности и/или летальному исходу. Следует использовать с осторожностью у пациентов с застойной сердечной недостаточностью и ранее существовавшей почечной недостаточностью, так как фозиноприл подобен другим ингибиторам АКФ. Хотя имеющиеся данные свидетельствуют о минимальном накоплении при терапии фозиноприлом 10 мг в сутки в течение 10 дней, в данной группе пациентов может быть необходимость снижения дозы, а так же должен проводиться тщательный контроль функции почек.

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 гипотонии 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 нескольких недель лечения фозиноприлом.

У некоторых пациентов с гипертонией отмечалось повышение уровня 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. У пациентов с артериальной гипертензией всегда следует осуществлять оценку функции почек.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

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 применяться совместно у пациентов с диабетической нефропатией.

Хирургия / анестезия

Если гипотензия возникает у пациентов, перенесших серьезную операцию или во время анестезии с применением средств, которые вызывают гипотензию, фозиноприл может блокировать образование ангиотензина II вследствие компенсаторного высвобождения ренина, что может вызвать дополнительный гипотензивный ответ. Если возникает гипотензия, то следует корректировать путем внутривенного введения жидкости.

Кожные реакции

Были зарегистрированы с другим ингибитором АКФ кожные реакции, характеризовавшиеся макулопапулезной зудящей сыпью и в редких случаях светочувствительностью. Сообщалось о редких тяжелых кожных реакциях (лихеноидные высыпания, псориаз, пузырчатка, сыпь, розацеа, синдром Стивенса-Джонсона и т. д.). Сложно оценить причинно-следственную связь. Пациенты, у которых развилась кожная реакция на один из ингибиторов АКФ, могут не испытывать подобные реакции при замене одного ингибитора АКФ на другой препарат того же класса, однако сообщалось о перекрестной реактивности.

Нарушения вкуса (дисгевзия)

Частота нарушений вкуса невелика (<0,5%), характеризуется снижением вкуса или появлением металлического привкуса во рту. Дисгевзия возникает обычно в первые недели лечения и исчезает в течение 1-3 месяца лечения.

Применение в гериатрии

Среди пациентов, получавших фозиноприл в клинических исследованиях, между пациентами старшего возраста и пациентами молодого возраста в целом не было обнаружено различий в отношении эффективности или безопасности; однако более выраженную чувствительность некоторых лиц пожилого возраста исключить невозможно.

Дети

Безопасность и эффективность у детей младше 18 лет не установлена.

Серологическое исследование

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

Терапия Кардиоприлом должна быть прекращена за несколько дней перед проведением тестов на оценку функции.

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Диуретики

У пациентов, получающих лечение диуретиками, а особенно тех, кому терапия диуретиками была назначена недавно, а также у пациентов, получающих бессолевую диету или процедуры диализа, может развиваться выраженное снижение артериального давления, обычно в течение первых часов после получения начальной дозы фозиноприла.

Комбинированное применение ингибиторов АКФ, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и тиазидных диуретиков

Одновременный прием препарата, ингибирующего ренин-ангиотензиновую систему (ингибитор АКФ (в т.ч. фозиноприла) или антагонист рецептора ангиотензина), противовоспалительного препарата (НПВП, включая ингибитор ЦОГ-2) и тиазидного диуретика, может увеличить риск почечной недостаточности, вплоть до острой почечной недостаточности.

Одновременное назначение этих препаратов следует назначать с осторожностью, особенно у пожилых людей и у пациентов с ранее существовавшей почечной недостаточностью. Следует тщательно контролировать функцию почек у пациентов, принимающих данную комбинацию.

Литий

Одновременное применение ингибиторов АКФ и лития может привести к временному повышению уровня лития в сыворотке крови и интоксикации литием. Комбинирование с тиазидными диуретиками может увеличить риск обнаружения токсичности лития или усложнить уже существующую интоксикацию литием, связанную с приемом ингибиторов АКФ. Не рекомендуется одновременное применение фозиноприла и лития, однако если такая комбинация необходима, следует строго контролировать уровень лития в сыворотке крови.

Калийсберегающие диуретики и калийсодержащие добавки

Чтобы избежать риска развития гиперкалиемии, применять Кардиоприл одновременно с такими препаратами, как спиронолактон, амилорид, триамтерен и др. и с калиевыми добавками следует с осторожностью. Определять концентрацию калия в сыворотке у пациента необходимо через короткие промежутки времени.

Противодиабетические средства

При одновременном приеме ингибиторов АКФ и противодиабетических лекарственных средств (инсулин, пероральные гипогликемические средства) возможно усиление глюкозоснижающего эффекта последних с риском развития гипогликемии. Появление такого эффекта вероятнее в течение первых недель комбинированного лечения или у пациентов с почечной недостаточностью.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), развивающаяся вследствие комбинированного применения ингибиторов АКФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена, ассоциируется с более высокой частотой развития таких побочных реакций, как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с монотерапией средствами, влияющими на РААС.

Ингибиторы синтеза эндогенного простагландина

Известно, что индометацин может снижать антигипертензивное действие ингибиторов АКФ, особенно у пациентов с артериальной гипертензией и низкой активностью ренина в плазме крови. Подобный эффект могут иметь и другие НПВП, например,

ацетилсалициловая кислота, и селективные ингибиторы ЦОГ-2. У пациентов старше 65 лет, с гиповолемией (в т.ч. при лечении диуретиками), с нарушениями функции почек, одновременное назначение НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2 и ингибиторов АКФ (в т.ч. фозиноприла) может приводить к ухудшению функции почек, вплоть до острой почечной недостаточности. Обычно данное состояние является обратимым. Следует тщательно контролировать функцию почек у пациентов, принимающих фозиноприл и НПВП. При одновременном применении препарата Кардиоприл с диуретиками, особенно в начале терапии диуретиками, а также в сочетании со строгой диетой, ограничивающей потребление поваренной соли, или с диализом, может развиваться выраженное снижение АД, особенно в первый час после приема начальной дозы препарата Кардиоприл.

Антациды

Одновременное применение антацидов (в том числе алюминия или магния гидроксида), симетикона может снижать всасывание фозиноприла. Поэтому при одновременном применении с фозиноприлом принимать указанные препараты следует с интервалом не менее 2 часов.

Ингибиторы mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус)

Пациенты, принимающие сопутствующую терапию ингибиторами mTOR, могут иметь повышенный риск развития ангионевротического отека.

Взаимодействие с другими препаратами

Биодоступность Кардиоприла при одновременном применении с хлорталидоном, нифедипином, пропранололом, гидрохлоротиазидом, циметидином, метоклопрамидом, пропантелином, дигоксином, аспирином и варфарином не меняется.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение ингибиторов АКФ не рекомендуется во время первого триместра беременности. Применение ингибиторов АКФ противопоказано во втором и третьем триместрах беременности.

Эпидемиологические данные относительно риска тератогенеза вследствие приема ингибиторов АКФ во время первого триместра беременности не являются неопровержимыми, однако незначительное повышение риска не может быть исключено. За исключением случаев, когда продолжение лечения ингибиторами АКФ считается необходимым, пациенты, планирующие беременность, должны перейти на альтернативное антигипертензивное лечение, которое имеет установленный профиль безопасности по применению во время беременности. Если беременность установлена, то прием ингибиторов АКФ следует немедленно прекратить, и, при необходимости, начать лечение альтернативными средствами. Известно, что применение ингибиторов АКФ у женщин во втором и третьем триместрах беременности оказывает фетотоксический эффект (снижение почечной функции, олигогидрамнион, замедленное окостенение черепа) и неонатальный токсический эффект (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия).

Если применение ингибиторов АКФ произошло во втором триместре беременности, то рекомендуется провести ультразвуковой контроль функции почек и черепа.

Новорожденных, чьи матери принимали ингибиторы АКФ, следует тщательно наблюдать по поводу гипотензии.

Кормление грудью

Поскольку фозиноприл обнаруживается в грудном молоке, препарат не следует применять в период кормления грудью.

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 возможной гипотензии, головокружения и усталости, особенно после начальной дозы препарата у пациентов, принимающих диуретические лекарственные средства.

4.8 Нежелательные реакции

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)

В клинических исследованиях фозиноприла частота встречаемости нежелательных эффектов у пожилых пациентов (старше 65 лет) и пациентов молодого возраста не отличалась.

Общие расстройства: слабость, лихорадка, гипергидроз, экхимоз.

Нарушения со стороны сердца: внезапная смерть, остановка сердца/ остановка дыхания, шок (0,2%), стенокардия/инфаркт миокарда, цереброваскулярные расстройства, гипертонический криз, тахикардия, нарушения сердечного ритма, приливы крови к лицу, болезнь периферических сосудов, периферические отеки, гипертония, обморок, расстройства проводимости.

Артериальная гипотензия или синкопальное состояние были причиной прекращения лечения у 0,3% пациентов.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: зуд, дерматит, крапивница, светочувствительность

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: подагра, сексуальные расстройства

Фетальная/неонатальная заболеваемость и смертность: применение ингибиторов АКФ во время беременности оказывает токсическое действие - подавляют функцию почек плода и могут привести к патологии развития легких, гипоплазии и деформации скелета и гибели плода и новорожденного. Развитие олигогидрамниона у беременных, предположительно свидетельствующее о нарушении функции почек плода, может привести к контрактурам суставов, черепно-лицевой деформации и гипоплазии легких. Следует также тщательно наблюдать за новорожденными для выявления артериальной гипотензии, если мать принимала ингибиторы АКФ (см раздел 4.6).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: кровотечения, панкреатит, гепатит, отек языка, дисфагия, поражения полости рта, вздутие живота, снижение аппетита / изменение веса, запор, метеоризм, сухость во рту

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: лимфаденопатия

Иммунологические. ангионевротический отек

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: артрит, миалгия, мышечная слабость в конечностях

Нарушения со стороны нервной системы/психики: нарушения равновесия, нарушение памяти, сонливость, спутанность сознания, депрессия, парестезия, головокружение, изменение поведения, тремор, инфаркт головного мозга, транзиторная ишемия

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка, бронхоспазм, пневмония, застой легких, ларингит / фарингит, дисфония, ринит, синусит, трахеобронхит, плеврит, боль в груди

Нарушения со стороны органов чувств: шум в ушах, боль в ухе, нарушение зрения, изменение вкуса

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: почечная недостаточность, патология предстательной железы, расстройства мочеиспускания

Лабораторные и инструментальные данные: лейкопения, нейтропения, эозинофилия, повышение активности печеночных ферментов (повышение ЛДГ, повышение трансаминаз, повышение щелочной фосфатазы, увеличение билирубина),

гиперкалиемия, гипонатриемия, повышение сывороточного креатинина, повышение содержания мочевины, временное снижение уровня гемоглобина и гематокрита

Постмаркетинговое наблюдение

В течение постмаркетингового наблюдения сообщалось о следующих побочных реакциях:

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: пузырьчатка, буллезный пемфигоид

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» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

4.9 Передозировка

Симптомы: выраженное снижение АД, брадикардия, шок, нарушение водно-электролитного состояния, острая почечная недостаточность, ступор.

Лечение: прием препарата следует прекратить, показано промывание желудка, прием сорбентов (например, активированного угля), вазодепрессорных средств, инфузии 0,9% раствора натрия хлорида и далее симптоматическое и поддерживающее лечение. При снижении АД – внутривенное введение катехоламинов, ангиотензина II. 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

Механизм действия

Фозиноприл является активным веществом препарата Кардиоприл. Фозиноприл гидролизуется в организме под действием эстераз в активное соединение фозиноприлат. Фозиноприл благодаря специфической связи фосфинатной группы с АКФ препятствует превращению ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, в результате чего вазопрессорная активность и секреция альдостерона снижаются. Последний эффект может приводить к незначительному увеличению содержания ионов калия в сыворотке (в среднем 0,1 мэкв/л) с одновременной потерей из организма ионов натрия и жидкости. Фозиноприл подавляет метаболическую деграцию пептида брадикинина, обладающего мощным вазодепрессорным действием, за счет этого антигипертензивное действие препарата Кардиоприл может усиливаться.

При сердечной недостаточности положительные эффекты препарата Кардиоприл достигаются, главным образом, за счет подавления ренин-альдостероновой системы. Подавление ангиотензин-превращающего фермента приводит к снижению как преднагрузки, так и постнагрузки на миокард. Кардиоприл улучшает симптоматику и повышает толерантность к физической нагрузке, снижает степень тяжести сердечной недостаточности и уменьшает частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь всасывание препарата составляет приблизительно 30-40%. Степень всасывания не зависит от приема пищи, но скорость всасывания может быть замедленной.

Распределение

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

Биотрансформация

Гидролитическое превращение фозиноприла в фозиноприлат под действием эстераз происходит преимущественно в печени. При нарушенной функции печени скорость гидролиза может быть замедлена, а степень превращения заметно не меняется. Максимальная концентрация в плазме крови достигается приблизительно через 3 часа и не зависит от принятой дозы.

Элиминация

Фозиноприл выводится из организма в равной степени через печень и почки. У больных артериальной гипертензией с нормальной функцией почек и печени период полувыведения фозиноприлата составляет приблизительно 11,5 часа. У больных с сердечной недостаточностью значение периода полувыведения составляет 14 часов. Клиренс фозиноприлата при гемодиализе и перитонеальном диализе в среднем составляет 2% и 7%, соответственно, по отношению к значениям клиренса мочевины.

Пациенты с нарушением функции почек

У больных с нарушенной функцией почек (клиренс креатинина < 80 мл/мин/1,73 м²) общий клиренс фозиноприлата из организма примерно вдвое ниже, чем у больных с нормальной функцией почек. В то время как всасывание, биодоступность и связывание с белками заметно не изменены. Сниженное выведение через почки компенсируется повышенным выведением через печень. Умеренное увеличение значений АУС (площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени после введения дозы 1 мг) в плазме крови (менее чем вдвое по сравнению с нормой) наблюдалось у больных с почечной недостаточностью различной степени, включая почечную недостаточность в терминальной стадии (клиренс креатинина < 10 мл/мин/1,73 м²). У больных с нарушенной функцией печени (при алкогольном или билиарном циррозе) скорость гидролиза фозиноприла может быть снижена, но степень гидролиза заметным образом не изменяется. Общий клиренс фозиноприлата из организма таких больных составляет примерно половину по сравнению с больными с нормальной функцией печени.

Фозиноприл обнаруживается в грудном молоке.

5.3 Данные доклинической безопасности

Не было неблагоприятного воздействия на репродуктивную систему крыс-самок и крыс-самцов получавших от 15 до 60 мг/кг в день.

Известно, что применение ингибиторов АКФ во втором и третьем триместрах беременности вызывает задержку развития плода или их гибель, так же провоцирует развитие врожденных аномалий, в частности аномалии черепа. Также описано фетотоксическое действие, такие как задержка внутриутробного развития и открытый артериальный проток. Считается, что эти нарушения развития частично связаны с прямым воздействием ингибиторов АКФ на ренин-ангиотензиновую систему плода, а частично - с ишемией, возникающей в результате гипотонии у матери и снижением кровотока плода и плаценты, а также поступления кислорода и питательных веществ к плоду. В исследовании, в котором крысы получали фозиноприл до спаривания и беременности, повышалась частота гибели детенышей крыс в период лактации. Было выявлено, что вещество проникает через плаценту и выделяется с молоком.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая
Лактоза безводная
Тальк
Кремния диоксид коллоидный безводный
Кроскармеллоза натрия
Натрия стеарил фумарат

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 в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из фольги ПА/АЛ/ПВХ и фольги алюминиевой.

По 1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с утвержденной инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

Пачки с лекарственным препаратом помещают в коробки из картона.

Допускается упаковка без вложения в пачку: контурные ячейковые упаковки вместе с утвержденными инструкциями по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в коробки из картона, количество инструкций по медицинскому применению вкладывают по количеству упаковок.

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

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АО «Химфарм», Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81

Номер телефона +7 7252 (610151)

Номер автоответчика +7 7252 (561342)

Адрес электронной почты complaints@santo.kz

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ.

АО «Химфарм», Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81

Номер телефона +7 7252 (610151)

Номер автоответчика +7 7252 (561342)

Адрес электронной почты complaints@santo.kz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-ЛС-5№019332 (таблетки 10 мг)

РК-ЛС-5№019333 (таблетки 20 мг)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 13.01.2016

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 12.09.2020

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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