

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Фозинап, 10 мг, таблетки.

Фозинап, 20 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: фозиноприл

Фозинап, 10 мг, таблетки.

Каждая таблетка содержит 10 мг фозиноприла (в виде фозиноприла натрия).

Фозинап, 20 мг, таблетки.

Каждая таблетка содержит 20 мг фозиноприла (в виде фозиноприла натрия).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Таблетки круглые, плоскоцилиндрические с фаской, белого или почти белого цвета.

Допускается мраморность.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Фозинап показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет при:

- артериальной гипертензии: монотерапия или в комбинации с другими гипотензивными средствами;
- хронической сердечной недостаточности: в составе комбинированной терапии.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Дозировка должна подбираться индивидуально.

Артериальная гипертензия

Рекомендуемая начальная доза - 10 мг 1 раз в сутки.

Дозу следует подбирать в зависимости от динамики снижения артериального давления (АД). Дозы варьируют от 10 до 40 мг 1 раз в сутки. При отсутствии достаточного антигипертензивного эффекта возможно дополнительное назначение диуретиков.

При применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) пациентам, получающим терапию диуретиками, может отмечаться резкое падение АД, для профилактики которого рекомендуется прекратить прием диуретиков за 2 - 3 дня до предполагаемого начала терапии препаратом Фозинап. Если прием препарата Фозинап начинают на фоне проводимой терапии диуретиками, то его начальная доза должна составлять не более 10 мг 1 раз в сутки при регулярном врачебном контроле за состоянием пациента. Пациентам с высокой активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), особенно с реноваскулярной гипертензией, нарушениями водноэлектролитного

баланса, декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) или тяжелой артериальной гипертензией ввиду возможности возникновения внезапного снижения АД терапию препаратом Фозинап начинают под контролем врача.

Максимальная суточная доза составляет 40 мг.

Хроническая сердечная недостаточность

Рекомендуемая начальная доза - 10 мг 1 раз в сутки. Терапию начинают под контролем врача. При хорошей переносимости дозу повышают до 40 мг 1 раз в сутки (максимальная суточная доза). Для лечения ХСН препарат Фозинап обычно комбинируют с диуретиками и, при необходимости, сердечными гликозидами.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы для пожилых пациентов обычно не требуется. Однако нельзя исключить большую восприимчивость у некоторых пациентов пожилого возраста к фозиноприлу, в связи с возможными явлениями передозировки из-за замедленного выведения фозиноприлата.

Пациенты с нарушением функции почек

Рекомендуемая начальная доза - 10 мг в сутки. Поскольку выведение препарата из организма происходит двумя путями, коррекции доз пациентам с почечной недостаточностью обычно не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Рекомендуемая начальная доза - 10 мг в сутки. Поскольку выведение препарата из организма происходит двумя путями, коррекции доз пациентам с печеночной недостаточностью обычно не требуется.

Дети

Противопоказан у детей в возрасте до 18 лет.

Безопасность и эффективность фозиноприла у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь.

Независимо от времени приема пищи, желательно в одно и то же время.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к фозиноприлу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек; ангионевротический отек в анамнезе (в том числе после применения других ингибиторов АПФ);
- Беременность и период грудного вскармливания;
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- Одновременное применение фозиноприла с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела);
- Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией (см. разделы 4.4. и 4.5.);

– Одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Артериальная гипотензия, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; почечная недостаточность; состояние после трансплантации почки; аортальный или митральный стеноз; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; ХСН III-IV функционального класса (по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA)); ишемическая болезнь сердца (ИБС); цереброваскулярные заболевания (в т.ч. недостаточность мозгового кровообращения); системные заболевания соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка, склеродермия), угнетение костномозгового кроветворения; иммуносупрессивная терапия, одновременное применение аллопуринола или прокаинамида, или комбинация указанных осложняющих факторов (повышенный риск развития нейтропении и агранулоцитоза); сахарный диабет; гиперкалиемия; одновременное применение с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, калийсодержащими заменителями пищевой соли; одновременное применение с препаратами лития; отягощенный аллергологический анамнез или ангионевротический отек в анамнезе; одновременное проведение десенсибилизации; одновременное проведение афереза липопротеинов низкой плотности с использованием декстран сульфата; одновременное проведение гемодиализа с использованием высокопоточных мембран; состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) (в т.ч. диарея, рвота, предшествующее лечение диуретиками, соблюдение диеты с ограничением поваренной соли), гипонатриемия (риск дегидратации, артериальной гипотензии, хронической почечной недостаточности); применение во время больших хирургических вмешательств или при проведении общей анестезии; применение у пациентов негроидной расы; применение у пожилых пациентов.

Особые указания

Артериальная гипотензия

У пациентов с неосложненной формой артериальной гипертензии возможно развитие артериальной гипотензии в связи с применением фозиноприла. Симптоматическая артериальная гипотензия при применении ингибиторов АПФ чаще развивается у пациентов на фоне интенсивного лечения диуретиками, диеты, связанной с ограничением поваренной соли, или при проведении диализа. Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для применения фозиноприла после проведения мер по восстановлению ОЦК.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью лечение ингибиторами АПФ может вызывать избыточный антигипертензивный эффект, который может привести к олигурии или азотемии и в редких случаях к острой почечной недостаточности с летальным исходом. Поэтому при лечении хронической сердечной недостаточности фозиноприлом необходимо внимательно наблюдать за пациентами, особенно на протяжении первых 2 недель лечения, а также при любом увеличении дозы фозиноприла или диуретика. Может потребоваться снижение дозы диуретика у пациентов с нормальным или низким АД, ранее получавших терапию диуретическими средствами или имеющих гипонатриемию. Артериальная гипотензия как таковая не является противопоказанием для дальнейшего

применения фозиноприла при хронической сердечной недостаточности. Некоторое снижение системного АД является обычным и желательным эффектом в начале применения при хронической сердечной недостаточности. Степень этого снижения максимальна на ранних этапах лечения и стабилизируется в пределах одной или двух недель от начала лечения. АД обычно возвращается к исходному уровню без снижения терапевтической эффективности.

Перед началом лечения требуется провести анализ проводившейся ранее гипотензивной терапии, степени повышения АД, ограничения рациона по соли и/или жидкости и других клинических обстоятельств. По возможности, следует прекратить проводившуюся ранее гипотензивную терапию за несколько дней до начала лечения. Для уменьшения вероятности возникновения артериальной гипотензии диуретики следует отменить за 2 - 3 дня до начала лечения. До и во время лечения необходимо контролировать АД, функцию почек, содержание ионов калия, креатинина, мочевины, концентрации электролитов и активность печеночных ферментов в крови.

Аортальный или митральный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, ингибиторы АПФ должны с особой осторожностью применяться у пациентов с обструкцией путей оттока крови из левого желудочка.

Нарушение функции почек

У пациентов с артериальной гипертензией с одно- или двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки во время лечения ингибиторами АПФ может повышаться концентрация азота мочевины крови и креатинина сыворотки крови. Эти эффекты обычно обратимы и проходят после прекращения лечения. Необходим контроль функции почек у таких пациентов в первые недели лечения. У некоторых пациентов повышение концентраций азота мочевины крови и креатинина сыворотки крови (обычно небольшое и преходящее) может наблюдаться даже без очевидного нарушения функции почек при одновременном применении фозиноприла и диуретиков. Может потребоваться снижение дозы фозиноприла.

У пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью функция почек может зависеть от активности РААС, поэтому лечение ингибиторами АПФ может сопровождаться олигурией и/или прогрессирующей азотемией, и в редких случаях - к острой почечной недостаточности и летальному исходу.

Трансплантация почки

Опыт применения фозиноприла у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, отсутствует.

Нарушение функции печени

В редких случаях при применении ингибиторов АПФ отмечается синдром, первым проявлением которого является холестатическая желтуха. Затем следует молниеносный некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития данного синдрома не изучен. При появлении заметной желтушности и выраженном повышении активности ферментов печени лечение фозиноприлом следует прекратить и назначить соответствующее лечение.

У пациентов с нарушениями функции печени может отмечаться повышенная концентрация фозиноприла в плазме крови. При циррозе печени (в т.ч. алкогольном) кажущийся общий

клиренс фозиноприлата снижен, а площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) приблизительно в 2 раза выше, чем у пациентов без нарушений функции печени.

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

Возможно развитие агранулоцитоза и подавление функции костного мозга во время лечения ингибиторами АПФ. Эти случаи отмечаются чаще у пациентов с нарушенной функцией почек, особенно при наличии системных заболеваний соединительной ткани (СКВ или склеродермия).

Перед началом терапии ингибиторами АПФ и в процессе лечения проводят определение лейкоцитов и лейкоцитарной формулы (1 раз в месяц в первые 3 - 6 месяцев лечения и в первый год применения фозиноприла у пациентов с повышенным риском нейтропении).

Реакции гиперчувствительности/ангионевротический отек

Сообщалось о развитии ангионевротического отека конечностей, лица, губ, слизистых оболочек, языка, глотки или гортани у пациентов при применении фозиноприла. При отеке языка, глотки или гортани может развиваться обструкция дыхательных путей с возможным летальным исходом. В подобных случаях необходимо прекращение приема фозиноприла и проведение неотложных мероприятий, включая подкожное введение раствора эпинефрина (адреналина) (1:1000), а также принятие других мер неотложной терапии. В большинстве случаев отека лица, слизистой оболочки ротовой полости, губ и конечностей прекращение приема фозиноприла приводило к нормализации состояния; однако иногда требовалось назначение соответствующей терапии.

Отек слизистой оболочки кишечника

Во время приема ингибиторов АПФ редко отмечался отек слизистой оболочки кишечника. 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, активность С1-эстеразы была в норме. Симптомы исчезали после прекращения применения ингибиторов АПФ. Отек слизистой оболочки кишечника должен быть включен в дифференциальную диагностику пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, предъявляющих жалобы на абдоминальные боли.

Пациенты, имеющие в анамнезе ангионевротический отек, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, могут быть в большей степени подвержены риску развития ангионевротического отека на фоне терапии ингибиторами АПФ.

У представителей негроидной расы случаи развития ангионевротического отека при применении ингибиторов АПФ отмечались с большей частотой по сравнению с представителями других рас.

Увеличение риска развития ангионевротического отека наблюдалось у пациентов, одновременно принимающих ингибиторы АПФ и такие лекарственные средства, как ингибиторы mTOR (mammalian Target of Rapamycin – мишень рапамицина в клетках млекопитающих) (темсиролимус, сиролимус, эверолимус), ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (ситаглиптин, саксаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин), эстрамустин, ингибиторы нейтральной эндопептидазы (рацекадотрил, сакубитрил) и тканевые активаторы плазминогена.

Анафилактические реакции во время проведения десенсибилизации

У двух пациентов во время проведения десенсибилизации ядом перепончатокрылых на фоне приема ингибитора АПФ эналаприла были отмечены жизнеугрожающие анафилактоидные реакции. У тех же пациентов данных реакций удалось избежать при

помощи своевременного приостановления приема ингибитора АПФ; однако, они появились вновь после ненамеренного возобновления приема ингибитора АПФ. Следует проявлять особую осторожность при проведении десенсибилизации пациентов, принимающих ингибиторы АПФ.

Анафилактоидные реакции во время проведения афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-афереза)

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ во время проведения ЛПНП-афереза с использованием декстран сульфата, редко наблюдались опасные для жизни анафилактоидные реакции. Развитие данных реакций можно предотвратить, если временно отменять ингибитор АПФ до начала каждой процедуры ЛПНП-афереза.

Гемодиализ с использованием высокопоточных мембран

При проведении гемодиализа у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, следует избегать применения высокопоточных полиакрилонитриловых диализных мембран (например, AN69), поскольку в таких случаях повышается риск развития анафилактоидных реакций. В таких случаях необходимо использовать диализные мембраны другого типа или применять гипотензивные средства других классов.

Кашель

При применении ингибиторов АПФ, включая фозиноприл, отмечался непродуктивный, упорный кашель, проходящий после отмены терапии. При появлении кашля у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, следует рассматривать эту терапию как возможную причину в рамках проведения дифференциального диагноза.

Хирургические вмешательства/общая анестезия

Ингибиторы АПФ могут усиливать антигипертензивное действие средств, применяющихся для проведения общей анестезии. Перед хирургическим вмешательством (включая стоматологию) необходимо предупредить врача/анестезиолога о применении ингибиторов АПФ. Следует соблюдать осторожность при выполнении физических упражнений или при жаркой погоде из-за риска дегидратации и артериальной гипотензии вследствие уменьшения ОЦК.

Гиперкалиемия

Отмечались случаи повышения содержания ионов калия в сыворотке крови пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, в т.ч. фозиноприл. Группу риска в этом отношении составляют пациенты с почечной недостаточностью, сахарным диабетом 1 типа, а также принимающие калийсберегающие диуретики (такие как спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), препараты калия, калийсодержащие пищевые добавки или другие лекарственные средства, повышающие содержание ионов калия в сыворотке крови. При необходимости одновременного применения фозиноприла и перечисленных выше калийсодержащих или повышающих содержание калия в плазме крови лекарственных средств следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови.

Двойная блокада РААС

Не рекомендуется одновременное применение лекарственных средств различных групп, воздействующих на РААС (двойная блокада РААС), поскольку она ассоциировалась с повышенной частотой развития нежелательных реакций, таких как артериальная гипотензия, гиперкалиемия, снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность).

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

Одновременное применение ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Этнические различия

Ингибиторы АПФ менее эффективны у представителей негроидной, чем у пациентов европеоидной расы, что может быть связано с большей распространенностью низкой активности ренина у представителей негроидной расы.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Двойная блокада РААС

В литературе сообщалось, что у пациентов с диагностированным атеросклеротическим заболеванием, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней, двойная блокада РААС с применением АРА II, ингибиторов АПФ или алискирена (прямой ингибитор ренина) ассоциируется с повышенной частотой развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность), при сравнении с применением одного препарата, влияющего на РААС. Двойную блокаду (например, назначение ингибиторов АПФ с АРА II или алискиреном) следует проводить только в отдельных определенных ситуациях, регулярно контролируя функцию почек.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с лекарственными средствами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие заменители пищевой соли и другие лекарственные препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови

Препараты калия, калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, эплеренон, триамтерен), препараты калия, калийсодержащие заменители пищевой соли и другие лекарственные препараты, способные увеличить содержание калия в сыворотке крови (включая антагонисты рецепторов к ангиотензину II, гепарин, такролимус, циклоспорин; препараты, содержащие ко-тримоксазол [триметоприм + сульфаметоксазол]) повышают риск развития гиперкалиемии.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом, одновременно принимающих калийсберегающие диуретики, калиевые, калийсодержащие

заменители соли или другие средства, вызывающие гиперкалиемию (например, гепарин), ингибиторы АПФ повышают риск развития гиперкалиемии.

Калийнесберегающие (тиазидные и «петлевые») диуретики

При одновременном применении фозиноприла с диуретиками, особенно в начале терапии диуретиками, а также в сочетании со строгой диетой, ограничивающей потребление натрия, или с гемодиализом, может развиваться выраженное снижение АД, особенно в первый час после приема начальной дозы фозиноприла.

Другие гипотензивные лекарственные средства

Гипотензивные препараты, опиоидные анальгетики, лекарственные средства для общей анестезии усиливают антигипертензивное действие фозиноприла.

Препараты лития

У пациентов, получающих фозиноприл одновременно с препаратами лития, возможно повышение концентрации лития в плазме крови и риск развития интоксикации литием (рекомендуется тщательный мониторинг содержания лития в плазме крови).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (> 3 г/сутки)

Известно, что индометацин и другие НПВП, в т.ч. селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и ацетилсалициловая кислота в дозе, превышающей 3 г в сутки, могут снижать антигипертензивное действие ингибиторов АПФ, особенно у пациентов с низкорениновой артериальной гипертензией. 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 АПФ (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.

Гипогликемические лекарственные средства

Фозинап усиливает гипогликемический эффект производных сульфонилмочевины, инсулина.

Аллопуринол, прокаинамид, цитостатики, иммунодепрессанты, глюкокортикостероиды (при системном применении)

Фозинап усиливает риск развития лейкопении/агранулоцитоза при одновременном применении с аллопуринолом, цитостатическими средствами, иммунодепрессантами, прокаинамидом.

Эстрогены

Эстрогены ослабляют антигипертензивный эффект фозиноприла из-за способности задерживать воду.

Ингибиторы mTOR (mammalian Target of Rapamycin – механистическая мишень рапамицина в клетках млекопитающих) (например, темсиrolimus, сиролимус, эверолимус)

У пациентов, принимающих одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы mTOR (темсиrolimus, сиролимус, эверолимус), наблюдалось увеличение частоты развития ангионевротического отека.

Ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (ДПП-IV) (глиптины), например, ситаглиптин, саксаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин

У пациентов, принимавших одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (глиптины), наблюдалось увеличение частоты развития ангионевротического отека.

Эстрамустин

Увеличение частоты развития ангионевротического отека при одновременном применении с ингибиторами АПФ.

Ингибиторы нейтральной эндопептидазы (НЭП)

Сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ и рацекадотрила (ингибиторы энкефалиназы, применяемый для лечения острой диареи).

При одновременном применении ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими сакубитрил (ингибитор неприлизина), возрастает риск развития ангионевротического отека, в связи с чем одновременное применение указанных препаратов противопоказано. Ингибиторы АПФ следует назначать не ранее, чем через 36 часов после отмены препаратов, содержащих сакубитрил, пациентам, получающим ингибиторы АПФ, а также в течение 36 часов после отмены ингибиторов АПФ.

Тканевые активаторы плазминогена

В обсервационных исследованиях выявлена повышенная частота развития ангионевротического отека у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, после применения алтеплазы для тромболитической терапии ишемического инсульта.

Фармакокинетические взаимодействия

Одновременное применение антацидов (в т.ч. алюминия или магния гидроксид), а также ветрогонного средства симетикона может снижать абсорбцию фозиноприла, поэтому указанные препараты следует принимать с интервалом не менее 2 ч.

Биодоступность фозиноприла при одновременном применении с хлорталидоном, нифедипином, пропранололом, гидрохлоротиазидом, циметидином, метоклопрамидом, пропантелина бромидом, дигоксином и варфарином не меняется.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Фозинап противопоказан во время беременности. Применение ингибиторов АПФ во втором и третьем триместре беременности вызывает повреждение или даже гибель плода. Если беременность обнаружена на фоне терапии препаратом Фозинап, следует как можно быстрее прекратить прием препарата и перейти на альтернативную терапию.

Если (в редких случаях) альтернативы ингибиторам АПФ для пациентки нет, следует проинформировать ее о потенциальном вреде терапии для развития плода и провести тщательное ультразвуковое исследование на предмет выявления патологии плода.

Влияние на плод

Нарушение развития почек плода, снижение АД плода и новорожденного, нарушение функции почек, гиперкалиемия, гипоплазия костей черепа, олигогидрамнион, контрактуры конечностей, гипоплазия легких.

При обнаружении олигогидроамниона терапию препаратом Фозинап не отменяют только в том случае, если оно проводится по жизненным показаниям. Следует, однако, иметь в виду то, что олигогидроамнион иногда обнаруживается только при наличии необратимых повреждений у плода.

Новорожденные, матери которых принимали ингибиторы АПФ во время беременности, должны быть тщательно обследованы в отношении гипотензии, олигурии и гиперкалиемии. Если у новорожденного отмечается олигурия необходимо направить усилия на контроль артериального давления и поддержку почечной перфузии. Заменное переливание крови или диализ могут быть необходимы для восстановления артериального давления и замещения нарушенной функции почек. Фозиноприл медленно выводится из циркулирующей крови у взрослых при проведении гемодиализа и перитонеального диализа. Опыта по выведению фозиноприла из циркулирующей крови у новорожденных нет.

Лактация

Поскольку препарат обнаруживается в грудном молоке, препарат не следует применять в период грудного вскармливания.

Фертильность

Нет данных о влиянии приема препарата на фертильность.

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

Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Представленные ниже данные по нежелательным реакциям классифицированы по системно-органным классам (СОК) и частоте возникновения. Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить частоту невозможно).

Инфекции и инвазии:

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

Частота неизвестна – пневмония, ларингит, синусит, трахеобронхит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Частота неизвестна – эозинофилия, лейкопения, воспаление лимфатических узлов, нейтропения.

Нарушения метаболизма и питания:

Частота неизвестна – обострение течения подагры, расстройство аппетита, колебания массы тела, гиперкалиемия.

Психические нарушения:

Часто – изменение настроения, нарушение сна.

Частота неизвестна – депрессия, расстройства поведения, спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы:

Часто – головокружение, головная боль, парестезия.

Нечасто – обморок.

Частота неизвестна – ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, тремор, нарушение способности поддерживать равновесие, нарушение памяти, сонливость, острое нарушение мозгового кровообращения.

Нарушения со стороны органа зрения:

Часто – нарушения зрения/зрительные расстройства.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

Частота неизвестна – боль, шум в ушах, нарушения вестибулярного аппарата.

Нарушения со стороны сердца:

Часто - ощущение сердцебиения, аритмии, стенокардия.

Частота неизвестна - инфаркт миокарда, тахикардия, остановка сердца, нарушение сердечной проводимости.

Нарушения со стороны сосудов:

Часто – выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия.

Нечасто – шок.

Частота неизвестна - гипертонический криз, «приливы» крови к коже лица, кровоизлияния, гипертензия, заболевания периферических сосудов.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Часто - сухой кашель, нарушения со стороны синусовых пазух.

Частота неизвестна – одышка, бронхоспазм, застой в легких, дисфония, носовые кровотечения, синусит, боль в области грудной клетки.

Желудочно-кишечные нарушения:

Часто - тошнота, рвота, диарея, боль в животе, диспепсия, дисгевзия.

Частота неизвестна - панкреатит, отечность языка, дисфагия, нарушение со стороны полости рта, вздутие живота, запор, метеоризм, сухость во рту.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Частота неизвестна – гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Часто – кожная сыпь.

Нечасто – ангионевротический отек.

Частота неизвестна – повышенное потоотделение, кровоизлияние в кожу (экхимоз), кожный зуд, дерматит, крапивница.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

Часто – скелетно-мышечная боль, миалгия.

Частота неизвестна – артрит, мышечная слабость.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Часто – нарушения мочеиспускания.

Частота неизвестна - развитие или усугубление симптомов хронической почечной недостаточности.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

Часто – сексуальная дисфункция.

Частота неизвестна – нарушения со стороны предстательной железы.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

Часто – повышенная утомляемость, боль в грудной клетке, отеки, астения.

Частота неизвестна – периферические отеки, боль, лихорадка.

Лабораторные и инструментальные данные:

Часто – повышение активности "печеночных" трансаминаз, гипербилирубинемия.

Нечасто – повышение концентрации мочевины, гиперкреатининемия.

Редко – гипонатриемия, снижение гемоглобина и гематокрита.

Частота неизвестна - повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

Влияние на плод:

Нарушение развития почек плода, снижение АД плода и новорожденных, нарушение функции почек, гиперкалиемия, гипоплазия костей черепа, олигогидрамнион, контрактура конечностей, гипоплазия легких.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Выраженное снижение АД, брадикардия, шок, нарушение водно-электролитного состояния, острая почечная недостаточность, ступор, временная гипервентиляция легких, тахикардия, ощущение сердцебиения, головокружение, беспокойство и кашель.

Лечение

Пациента следует поместить в палату интенсивной терапии, с тщательным контролем содержания электролитов и креатинина. Для снижения абсорбции препарата необходимо промывание желудка, назначение адсорбентов и натрия сульфата в течение 30 минут после приема фозиноприла. В случае выраженного снижения АД уложить пациента, ноги приподнять и произвести внутривенное (в/в) введение 0,9 % раствора натрия хлорида, в/в введение катехоламинов. При выраженной брадикардии - введение атропина, в некоторых случаях может потребоваться применение искусственного водителя ритма. Фозиноприлат не выводится в ходе диализа или перитонеального диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Код АТХ: C09AA09

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Фозиноприл натрия химически представляет собой натриевую соль сложного эфира фармакологически активного соединения фозиноприлата. Попадая в организм человека, фозиноприл претерпевает ферментативный гидролиз и превращается в фозиноприлат.

Фозиноприлат, благодаря наличию фосфинатной группы, является специфическим конкурентным ингибитором АПФ. Вследствие ингибирования АПФ, фозиноприлат препятствует превращению ангиотензина I в ангиотензин II, обладающий сосудосуживающим действием. Ингибирование АПФ приводит к снижению концентрации ангиотензина II в плазме крови, что обуславливает уменьшение его вазопрессорной активности и снижение секреции альдостерона. Снижение секреции альдостерона может приводить к незначительному увеличению содержания ионов калия в сыворотке и снижению содержания ионов натрия и объема жидкости. Снижение кровотока в почках и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) как правило, не наблюдается.

Фозиноприлат замедляет метаболизм брадикинина, обладающего мощным вазодилатирующим действием, за счет этого его антигипертензивное действие усиливается. Снижение АД не сопровождается изменением объема циркулирующей крови, мозгового и почечного кровотока, кровоснабжения внутренних органов, скелетных мышц, кожи, рефлекторной активности миокарда. После приема внутрь антигипертензивный эффект развивается в течение 1 часа, достигает максимума через 3-6 часов и сохраняется 24 часа.

Антигипертензивное действие препарата проявляется в одинаковой степени в положении пациента стоя и лежа без значительного повышения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Ортостатическая гипотензия и тахикардия иногда отмечаются у пациентов с гиповолемией или находящихся на бессолевой диете. Для достижения максимального терапевтического действия может потребоваться 3 - 4 недели лечения. Антигипертензивные эффекты фозиноприла и тиазидных диуретиков дополняют друг друга. Эффективность антигипертензивного действия не зависит от возраста, пола и массы тела. У препарата нет синдрома отмены даже при резком прекращении лечения. При хронической сердечной недостаточности положительный эффект препарата Фозинап достигается, главным образом, за счет торможения РААС. Подавление АПФ приводит к снижению как преднагрузки, так и постнагрузки на миокард.

Препарат способствует повышению толерантности к физической нагрузке, снижению степени тяжести хронической сердечной недостаточности.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь абсорбция составляет приблизительно 30 – 40 %. Степень абсорбции не зависит от приема пищи, но ее скорость может замедляться при приеме препарата во время еды.

Ферментативный гидролиз фозиноприла с образованием фозиноприлата происходит преимущественно в печени и слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в плазме крови достигается приблизительно через 3 часа и не зависит от принятой дозы.

Распределение

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

Биотрансформация

Через 1 час после перорального приема фозиноприлата натрия, менее 1 % фозиноприлата остается неизмененным, 75 % метаболизируются в активный фозиноприлат 15 – 20 % в виде неактивного глюкуронида фозиноприлата, а оставшиеся 1 - 5% в виде активного 4-гидроксид метаболита.

Элиминация

Фозиноприлат выводится из организма в равной степени печенью и почками.

У пациентов с артериальной гипертензией с нормальной функцией почек и печени период полувыведения ($T_{1/2}$) фозиноприлата составляет приблизительно 11,5 часов. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью значение $T_{1/2}$ составляет 14 часов.

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушенной функцией почек (клиренс креатинина (КК) менее 80 мл/мин/1,73 м²) общий клиренс фозиноприлата примерно вдвое ниже, чем у пациентов с нормальной функцией почек. В то же время всасывание, биодоступность и связывание с белками плазмы крови заметно не изменяются. Сниженное выведение с мочой компенсируется повышенным выведением печенью. Умеренное увеличение AUC в плазме крови (менее, чем вдвое, по сравнению с нормой) наблюдается у пациентов с почечной недостаточностью различной степени, включая почечную недостаточность в терминальной стадии (КК менее 10 мл/мин/1,73 м²).

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушенной функцией печени (при алкогольном или билиарном циррозе) скорость гидролиза фозиноприла может быть снижена, однако степень гидролиза заметным образом не изменяется. Общий клиренс фозиноприлата из организма таких пациентов составляет примерно половину по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Кремния диоксид коллоидный

Кроскармеллоза натрия

Кальция стеарат

Лактозы моногидрат

Макрогол (полиэтиленгликоль 4000)

Натрия стеарилфумарат

Повидон К-30

Целлюлоза микрокристаллическая

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Храните при температуре не выше 25 °С во вторичной упаковке (пачке картонной).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7, 10, 15 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 4, 8 контурных ячейковых упаковок по 7 таблеток или по 1, 3 контурных ячейковых упаковки по 10 таблеток, или по 1, 2 контурных ячейковых упаковки по 15 таблеток, или по 1 контурной ячейковой упаковке по 30 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105

Тел.: +7 (495) 797-99-54

Электронная почта: safety@canonpharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105

Тел.: +7 (495) 797-99-54

+7 (800) 700-59-99 (бесплатная горячая линия 24 часа)

Электронная почта: safety@canonpharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Фозинап доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.