ЛС-001573 от 12.10.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20053
(Входящий МЗ №4230446)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Фозикард Н

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Фозикард Н

Международное непатентованное или группировочное наименование:

гидрохлоротиазид + фозиноприл

Лекарственная форма: таблетки

Состав

1 таблетка содержит:

действующие вещества: гидрохлоротиазид 12,5 мг, фозиноприл натрия 20,0 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 101,5 мг, смесь пигментов PB-23601 (включает: титана диоксид 4,92 мг, лактозы моногидрат 0,6 мг, краситель железа оксид желтый 0,36 мг, краситель железа оксид красный 0,12 мг) 6,0 мг, крахмал прежелатинизированный (крахмал 1500) 25,0 мг, кроскармеллоза натрия 9,0 мг, лактозы моногидрат (Таблетоза 80) 120,0 мг, глицерил дибегенат 6,0 мг, магния стеарат (следы).

Описание

Круглые, плоские таблетки светло-оранжевого цвета с гравировкой «FH» с одной стороны, допускается наличие мраморности.

Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (диуретик + ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) ингибитор)

Код АТХ: C09BA09

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид - тиазидный диуретик. Механизм действия тиазидных диуретиков (тиазидов) изучен не полностью. Тиазиды блокируют реабсорбцию ионов натрия и хлора в дистальных канальцах нефрона. Оказывают мочегонный (диуретический) эффект, увеличивая экскрецию натрия и хлора и выведение воды из организма.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20053
(Входящий МЗ №4230446)

В результате мочегонного действия гидрохлоротиазида уменьшается объем циркулирующей жидкости, вследствие чего увеличивается активность ренина и содержание альдостерона в плазме крови. Это приводит к повышению экскреции ионов калия с мочой и снижению его содержания в крови (гипокалиемии). Гидрохлоротиазид также увеличивает экскрецию ионов магния и снижает экскрецию ионов кальция с мочой. Тиазидные диуретики снижают экскрецию мочевой кислоты почками и увеличивают ее содержание в крови, а также уменьшают активность карбоангидразы путем усиления выведения ионов бикарбоната. Указанные эффекты обычно проявляется слабо и не влияют на pH мочи.

В максимальных терапевтических дозах тиазидные диуретики оказывают сходное по силе диуретическое/натрийуретическое действие. Обычно натриурез и диурез наступают в течение 2 часов и достигают максимума примерно через 4 часа. Продолжительность диуретического действия гидрохлоротиазида составляет от 6 до 12 часов. Наряду с мочегонным, гидрохлоротиазид в терапевтических дозах оказывает и умеренное антигипертензивное действие. На нормальное артериальное давление (АД) тиазидные диуретики влияния не оказывают.

Фозиноприл

Фозиноприл натрия - натриевая соль сложного эфира фармакологически активного соединения фозиноприлата. После поступления в организм фозиноприл подвергается ферментативному гидролизу и превращается в активный метаболит - фозиноприлат. Фозиноприлат, является специфическим конкурентным ингибитором АПФ. Вследствие ингибирования АПФ, он препятствует превращению малоактивного ангиотензина I в ангиотензин II, обладающий сосудосуживающим действием и являющийся активным компонентом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) организма. Ингибирование АПФ приводит к снижению концентрации ангиотензина II в плазме крови, что обусловливает уменьшение его вазопрессорной активности и снижение секреции альдостерона, что ведет к снижению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и системного АД.

Ингибируя тканевую РАС сердца, фозиноприл предупреждает гипертрофию миокарда и дилатацию левого желудочка или способствует их обратному развитию (кардиопротективное действие). Повышает активность калликреин-кининовой системы, стабилизирует уровень сосудорасширяющего пептида брадикинина в тканях и крови (уменьшается его деградация до неактивных пептидов), увеличивает высвобождение биологически активных веществ (ПГЕ2 и ПГI2, эндотелиальный релаксирующий фактор, предсердный натрийуретический фактор), оказывающих натрийуретическое и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20053
(Входящий МЗ №4230446)

сосудорасширяющее действие и улучшающих почечный кровоток. Уменьшает образование аргинин-вазопрессина и эндотелина-1, обладающих вазоконстрикторными свойствами. Понижает систолическое и диастолическое АД как в положении стоя, так и в положении лежа, не вызывая ортостатических реакций и постуральной тахикардии.

Снижение АД не сопровождается изменением объема циркулирующей крови (ОЦК), мозгового и почечного кровотока, кровоснабжения внутренних органов, скелетных мышц, кожи, рефлекторной активности миокарда. После приема фозиноприла внутрь антигипертензивный эффект развивается в течение 1 ч, достигает максимума через 2-6 ч и сохраняется 24 ч. Ортостатическая гипотензия и тахикардия иногда отмечаются у пациентов с гиповолемией или находящихся на бессолевой диете. Для достижения максимального терапевтического действия может потребоваться несколько недель.

Эффективность антигипертензивного действия препарата не зависит от возраста, пола и массы тела. Фозиноприл не вызывает синдрома отмены даже при резком прекращении лечения. Антигипертензивные эффекты фозиноприла и тиазидных диуретиков дополняют друг друга.

Фармакокинетика

Фармакокинетика гидрохлоротиазида и фозиноприла при одновременном приеме не отличается от таковой при их раздельном назначении.

Гидрохлоротиазид

Всасывание и распределение

Гидрохлоротиазид неполно, однако довольно быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. После приема внутрь в дозе 100 мг максимальная концентрация гидрохлоротиазида в плазме крови достигается через 1,5-2,5 часа. На максимуме диуретической активности (примерно через 4 часа после приема) концентрация гидрохлоротиазида в плазме крови составляет 2 мкг/мл. Связь с белками плазмы крови составляет 40 %.

Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер и экскретируется в грудное молоко, не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Метаболизм

Гидрохлоротиазид в организме человека не метаболизируется.

Выведение

Первичный путь выведения через почки (фильтрация и секреция) в неизмененном виде. Примерно 61 % принятой внутрь дозы выводится в течение 24 часов. У пациентов с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20053
(Входящий МЗ №4230446)

нормальной почечной функцией период полувыведения составляет от 5,6 до 14,8 часов (в среднем 6,4 часа).

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Нарушение функции почек

У пациентов с умеренной почечной недостаточностью период полувыведения гидрохлоротиазида составляет в среднем 11,5 часов, а у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин - 20,7 часов.

Фозиноприл

После приема внутрь всасывание фозиноприла составляет приблизительно 30-40 %, из них 50-100 % гидролизуется в печени до фозиноприлата. Степень всасывания фозиноприла не зависит от приема пищи, но скорость всасывания может быть замедлена. При нарушенной функции печени скорость его гидролиза может быть замедлена, при этом степень гидролиза заметно не изменяется.

Максимальная концентрация фозиноприлата в плазме крови достигается приблизительно через 3 часа и не зависит от принятой дозы. Фозиноприл обладает линейной фармакокинетикой. Фозиноприлат в высокой степени связывается с белками плазмы крови (90-95 %) и в незначительной степени связывается с клеточными компонентами крови. Имеет относительно небольшой объем распределения. У пациентов с артериальной гипертензией при нормальной функции почек и печени период полувыведения ($T_{½}$) фозиноприлата составляет приблизительно 11,5 часов.

Почечная недостаточность

При почечной недостаточности всасывание, биодоступность и связывание препарата с белками плазмы крови существенно не изменяется. Общий клиренс фозиноприлата у пациентов с почечной недостаточностью почти на 50 % ниже, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Поскольку выведение через печень с желчью частично компенсирует снижение выведения через почки, клиренс фозиноприлата существенно не отличается у пациентов со средней степенью почечной недостаточности от такового у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности. У пациентов с почечной недостаточностью различной степени, включая почечную недостаточность в терминальной стадии (клиренс креатинина (КК) менее 10 мл/мин/1,73 м^2) отмечается умеренное увеличение показателя площадь под кривой «концентрация - время» (AUC) (менее чем в 2 раза по сравнению с таковой у пациентов с нормальной функцией почек). Клиренс фозиноприлата при гемодиализе и перитонеальном диализе составляет в среднем 2 % и 7 % по сравнению с клиренсом мочевины.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20053
(Входящий МЗ №4230446)

Печеночная недостаточность

Степень гидролиза фозиноприлата у пациентов с алкогольным или билиарным циррозом снижается в незначительной степени, несмотря на то, что скорость гидролиза может быть снижена. Максимальная концентрация и показатель AUC фозиноприлата выше у пациентов с печеночной недостаточностью после приема первой дозы, однако, при введении повторных доз эта разница не имеет клинического значения.

Показания к применению

Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к гидрохлоротиазиду, другим производным сульфонамида, фозиноприлу, другим ингибиторам АПФ или любому другому веществу, входящему в состав лекарственного препарата.
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек (в том числе и от применения других ингибиторов АПФ в анамнезе).
- Тяжелая степень почечной недостаточности (КК < 30 мл/мин/1,73 м^2), анурия.
- Тяжелая печеночная недостаточность или печеночная энцефалопатия (риск развития печеночной комы).
- Подагра.
- Рефрактерная гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия.
- Беременность, период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела).
- Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией.
- Одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу).

С осторожностью

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20053
(Входящий МЗ №4230446)

Артериальная гипотензия, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; почечная недостаточность; состояние после трансплантации почки; аортальный или митральный стеноз; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса (по классификации NYHA); ишемическая болезнь сердца (ИБС); цереброваскулярные заболевания (в т.ч. недостаточность мозгового кровообращения); системные заболевания соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка, склеродермия), угнетении 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 проведении афереза липопротеинов низкой плотности с использованием декстран сульфата; одновременное проведении гемодиализа с использованием высокопоточных мембран; состояния, сопровождающиеся снижением 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; нарушение функции печени легкой и умеренной степени тяжести, прогрессирующие заболевания печени; гипокалиемия; гиперкальциемия; увеличение длительности интервала QT на ЭКГ; одновременное применение лекарственных препаратов, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» или увеличивать продолжительность интервала QT на ЭКГ; одновременное применение препаратов лития, лекарственных препаратов, способных вызывать гипокалиемию, сердечных гликозидов; аллергические реакции на пенициллин в анамнезе; гиперпаратиреоз; гиперурикемия; немеланомный рак кожи в анамнезе (см. раздел «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата Фозикард Н противопоказано при беременности и в период грудного вскармливания.

Беременность

Гидрохлоротиазид

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20053
(Входящий МЗ №4230446)

Существует ограниченный опыт применения гидрохлоротиазида во время беременности (особенно в первом триместре). Доклинические данные в отношении безопасности недостаточны.

Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер и определяется в пуповинной крови. С учетом механизма фармакологического действия гидрохлоротиазида, его применение во втором и третьем триместрах беременности может нарушать фетоплацентарную перфузию и приводить к развитию у плода и новорожденного таких осложнений, как желтуха, нарушения водно-электролитного баланса и тромбоцитопения. Описаны случаи развития тромбоцитопении у новорожденных, матери которых получали тиазидные диуретики.

Применение гидрохлоротиазида во время беременности противопоказано. Гидрохлоротиазид нельзя применять для лечения гестозов второй половины беременности (отеков, артериальной гипертензии или преэклампсии), т.к. он увеличивает риск снижения ОЦК и плацентарной гипоперфузии, но не оказывает благоприятного влияния на течение указанных осложнений беременности. Диуретики не предотвращают развитие гестозов.

Ингибиторы АПФ (в том числе фозиноприл)

Применение ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности не рекомендовано (см. раздел «Особые указания»). Применение ингибиторов АПФ во время второго и третьего триместров беременности противопоказано (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Убедительных эпидемиологических доказательств риска тератогенного воздействия ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности нет; однако небольшое повышение риска не может быть исключено. За исключением случаев, когда лечение ингибиторами АПФ считается необходимым, пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на альтернативную антигипертензивную фармакотерапию, имеющую установленный профиль безопасности при использовании при беременности. В случае подтверждения факта беременности лечение ингибиторами АПФ следует прекратить немедленно, и, при необходимости, следует начать альтернативное лечение. Известно, что терапия ингибиторами АПФ во время второго и третьего триместров беременности оказывает фетотоксическое воздействие у человека (снижение почечной функции, маловодие, замедление окостенения черепа) и токсическое воздействие в неонатальном периоде (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия). Если, начиная со второго триместра беременности, происходило воздействие ингибиторов АПФ, рекомендовано проведение ультразвуковой проверки почечной функции и черепа.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20053
(Входящий МЗ №4230446)

Грудные дети, чьи матери принимали ингибиторы АПФ, должны тщательно наблюдаться на предмет гипотензии (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Период грудного вскармливания

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид проникает в материнское молоко, в связи с чем его применение в период грудного вскармливания противопоказано. Если применение гидрохлоротиазида в период лактации является абсолютно необходимым, то следует прекратить грудное вскармливание.

Фозиноприл натрия

Вследствие крайне ограниченной информации в отношении применения фозиноприла натрия во время грудного вскармливания, препарат Фозикард Н не рекомендован, и предпочтительно применение альтернативных методов лечения с лучше установленными профилями безопасности, особенно в случае грудного вскармливания новорожденного или недоношенного ребенка.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от времени приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости. Рекомендуемая доза - 1 таблетка 1 раз в сутки.

Препарат Фозикард Н не предназначен для начальной терапии артериальной гипертензии. Доза препарата Фозикард Н подбирается после ранее проведенного титрования доз монокомпонентных лекарственных препаратов, содержащих действующие вещества, входящие в состав препарата.

Если потребуется изменение дозы одного из действующих веществ в составе препарата Фозикард Н (например, в связи с вновь диагностируемым заболеванием, изменением состояния пациента или лекарственным взаимодействием), то необходим индивидуальный подбор доз отдельных компонентов.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек

У пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью (КК ≥ 30 мл/мин и < 80 мл/мин) перед назначением препарата Фозикард Н рекомендуется постепенное увеличение дозировки каждого из компонентов. Применение препарата Фозикард Н противопоказано пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (КК < 30 мг/мин).

Нарушение функции печени

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20053
(Входящий МЗ №4230446)

У пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется. Применение препарата Фозикард Н противопоказано пациентам с тяжелой почечной недостаточностью или печеночной энцефалопатией.

Пожилой возраст

Коррекция дозы не требуется.

Побочное действие

Нежелательные реакции систематизированы в соответствии с Классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000); частота неизвестна (невозможно определить исходя из доступных данных).

Системно-органный класс	**Частота**	**Нежелательные реакции**
Инфекционные и паразитарные заболевания	часто	инфекции верхних дыхательных путей
	нечасто	ринит
	редко	сиалоаденит
	частота неизвестна	фарингит
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	частота неизвестна	немеланомный рак кожи (базальноклеточная и плоскоклеточная карцинома)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	нечасто	транзиторное снижение гемоглобина, снижение гематокрита
	редко	эозинофилия, угнетение кроветворной функции костного мозга
	частота неизвестна	лимфаденопатия, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия (включая апластическую анемию и гемолитическую анемию)
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	очень часто	гипергликемия, глюкозурия, гиперурикемия, электролитный дисбаланс (включая гипонатриемию и гипокалиемию), повышение уровней холестерина и триглицеридов
	нечасто	анорексия, гиперкалиемия
	частота неизвестна	подагра, гипохлоремический алкалоз, метаболический алкалоз
Нарушения со стороны психики	нечасто	замешательство или растерянность
	редко	беспокойство, нарушения сна

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20053
(Входящий МЗ №4230446)

Системно-органный класс	**Частота**	**Нежелательные реакции**
	частота неизвестна	депрессия, расстройства полового влечения
Нарушения со стороны нервной системы	часто	головная боль, головокружение
	нечасто	искажение вкусовых ощущений, тремор
	редко	дисфазия, нарушения памяти, дезориентация
	частота неизвестна	сонливость, парестезия, гипестезия, синкопальные состояния, нарушения мозгового кровообращения
Нарушения со стороны органа зрения	частота неизвестна	нарушения зрения, ксантопсия, временное помутнение или неустойчивое зрение, хориоидальный выпот, закрытоугольная глаукома, миопия высокой степени
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	нечасто	боль в ухе
	частота неизвестна	звон или шум в ушах, вертиго
Нарушения со стороны сердца	часто	тахикардия, чувство усиленного сердцебиения
	нечасто	остановка сердечной деятельности, нарушения ритма и проводимости сердца
	частота неизвестна	аритмия, стенокардия, инфаркт миокарда
Нарушения со стороны сосудов	нечасто	гипертензия, шок, транзиторная ишемия
	редко	кровоизлияния, заболевания периферических сосудов
	частота неизвестна	гипотензия, ортостатическая гипотензия, перемежающаяся хромота, некротизирующий васкулит, приливы жара к лицу и верхней половине тела
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	часто	кашель
	нечасто	одышка, трахеобронхит, синусит
	редко	носовые кровотечения, ларингит/охриплость, пневмония
	очень редко	острый респираторный дистресс-синдром
	частота неизвестна	отечность слизистой оболочки придаточных пазух носа, бронхоспазм
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	часто	запор, синдром раздраженного желудка или функциональная диспепсия
	нечасто	сухость в ротовой полости, метеоризм

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20053
(Входящий МЗ №4230446)

Системно-органный класс	**Частота**	**Нежелательные реакции**
	редко	очаговые поражения слизистой оболочки ротовой полости, набухание языка, растяжение (увеличение в объеме) живота, расстройства глотания
	очень редко	ангионевротический отек желудочно-кишечного тракта, (частичная) кишечная непроходимость
	частота неизвестна	тошнота, рвота, диарея, боль в животе, диспепсия, гастрит, эзофагит, панкреатит, извращение вкусовых ощущений
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	очень редко	печеночная недостаточность
	частота неизвестна	гепатит, холестатическая желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	часто	дерматит
	нечасто	гипергидроз
	редко	волчаночноподобные кожные реакции, реактивация кожной красной волчанки, анафилактические реакции, токсический эпидермальный некролиз
	частота неизвестна	ангионевротический отек, сыпь, синдром Стивенса-Джонсона, пурпура, кожный зуд, крапивница, реакции фоточувствительности, комплекс симптомов*
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	часто	боль в костях и мышцах
	редко	артрит
	частота неизвестна	миалгия, мышечные спазмы, артралгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	нечасто	интерстициальный нефрит, протеинурия
	редко	нарушение функции почек
	очень редко	острая почечная недостаточность
	частота неизвестна	поллакиурия, дизурия, почечная недостаточность
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	редко	нарушения со стороны простаты
	частота неизвестна	сексуальная дисфункция
Общие расстройства и нарушения в месте введения	часто	повышенная утомляемость, слабость
	нечасто	лихорадка, периферические отеки, внезапная смерть, боль в грудной клетке
	редко	слабость в одной из конечностей
	частота неизвестна	отек, боль в области сердца, астения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20053
(Входящий МЗ №4230446)

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Лабораторные и инструментальные данные	часто	обратимое повышение веществ, которые элиминируются с мочой (креатинин, мочевина)
	нечасто	увеличение массы тела
	редко	небольшое повышение гемоглобина, гипонатриемия
	частота неизвестна	патологические изменения печеночных проб (повышение активности трансаминаз в крови, повышение активности лактатдегидрогеназы в крови, повышение активности щелочной фосфатазы и концентрации билирубина в крови), патологические изменения показателей крови: электролитов, мочевой кислоты, глюкозы, магния, холестерина, триглицеридов, кальция

* Сообщали о комплексе симптомов, включавшем один или несколько перечисленных симптомов: лихорадка, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, положительный анализ на антинуклеарные антитела (АНА), повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилия и лейкоцитоз, кожная сыпь, также могли возникать фотосенсибилизация или другие кожные реакции.

Во время клинических исследований комбинации гидрохлоротиазид + фозиноприл частота нежелательных реакций у пожилых пациентов (≥ 65 лет) была аналогична частоте у пациентов более молодого возраста.

Исходя из имеющихся данных эпидемиологических исследований, наблюдалась зависимая от суммарной дозы взаимосвязь между гидрохлоротиазидом и немеланомным раком кожи (см. раздел «Особые указания»).

Передозировка

Симптомы

В зависимости от степени передозировки могут возникать следующие симптомы: тяжелая гипотензия, брадикардия, циркуляторный шок, нарушение электролитного баланса, почечная недостаточность, устойчивая полиурия, угнетение сознания (в том числе кома), судороги, парезы, нарушения ритма сердца, паралитическая кишечная непроходимость.

Наиболее частыми проявлениями передозировки гидрохлоротиазидом являются увеличение диуреза, сопровождающееся острой потерей жидкости (дегидратацией) и электролитными нарушениями (гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия).

Передозировка гидрохлоротиазидом может проявляться следующими симптомами:

• *со стороны сердечно-сосудистой системы*: тахикардия, снижение артериального давления, шок;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20053
(Входящий МЗ №4230446)

• *со стороны нервной системы*: слабость, спутанность сознания, головокружение и спазмы икроножных мышц, парестезия, нарушения сознания, усталость;

• *со стороны желудочно-кишечного тракта:* тошнота, рвота, жажда;

• *со стороны почек и мочевыводящих путей:* полиурия, олигурия или анурия (из-за гемоконцентрации).

Лабораторные показатели: гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, алкалоз, повышенное содержание азота мочевины в крови (особенно у пациентов с почечной недостаточностью).

Лечение

При передозировке проводится симптоматическая и поддерживающая терапия. Рекомендуемое лечение при передозировке заключается во внутривенной инфузии физиологического раствора. При передозировке после приема внутрь за пациентами необходимо вести тщательное наблюдение, желательно в отделении интенсивной терапии. Следует часто контролировать уровень электролитов и креатинина в сыворотке. Рекомендованные меры включают вызывание рвоты и/или промывание желудка, а также коррекцию обезвоживания, электролитного дисбаланса и гипотензии стандартными методами.

При недавнем приеме внутрь для предотвращения всасывания и ускорения выведения необходимо промывание желудка, назначение сорбентов и натрия сульфата в течение 30 минут после приема фозиноприла. При возникновении гипотензии, пациента следует уложить в положение с приподнятыми ногами и экстренно восполнить потерю жидкости и солей. Лечение брадикардии или распространенных вагальных реакций следует проводить введением атропина. Может быть принято решение об использовании электрокардиостимулятора. Фозиноприл не удаляется из организма во время проведения диализа.

Если препарат был принят недавно, для выведения гидрохлоротиазида показаны индукция рвоты или промывание желудка. Абсорбцию гидрохлоротиазида можно уменьшить приемом внутрь активированного угля. В случае снижения АД или шока следует восполнить объем циркулирующей крови введением плазмозамещающих жидкостей и дефицит электролитов (калий, натрий). При дыхательных нарушениях показана ингаляция кислорода или искусственная вентиляция легких. Следует контролировать водно-электролитный баланс (особенно содержание калия в сыворотке крови) и функцию почек до их нормализации. Специфического антидота нет. Гидрохлоротиазид выводится при гемодиализе, однако степень его выведения не установлена.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20053
(Входящий МЗ №4230446)

Гидрохлоротиазид

Нерекомендуемые сочетания лекарственных препаратов

Препараты лития

При одновременном применении гидрохлоротиазида и препаратов лития снижается почечный клиренс лития, что может привести к повышению концентрации лития в плазме крови и увеличению его токсичности. При необходимости одновременного применения гидрохлоротиазида следует тщательно подбирать дозу препаратов лития, регулярно контролировать концентрацию лития в плазме крови и соответствующим образом подбирать дозу препарата.

Сочетания лекарственных препаратов, требующие особого внимания

Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»

Следует с особой осторожностью применять гидрохлоротиазид одновременно с таким препаратами, как:

- *антиаритмические лекарственные препараты IA класса* (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид) *и IC класса* (флекаинид);
- *антиаритмические лекарственные препараты III класса* (дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат, соталол, дронедарон, амиодарон);
- *другие (неантиаритмические) лекарственные средства*, такие как:

- *нейролептики:* фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), бензамиды (амисульприд, сультоприд, сульприд, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол); пимозид, сертиндол;
- *антидепрессанты:* трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (циталопрам, эсциталопрам);
- *антибактериальные средства:* фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, ципрофлоксацин); макролиды (эритромицин при внутривенном введении, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин), ко-тримоксазол;
- *противогрибковые средства:* азолы (вориконазол, итраконазол, кетоконазол, флуконазол);
- *противомалярийные средства* (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, люмефантрин);
- *противопротозойные средства* (пентамидин при парентеральном введении);
- *антиангинальные средства* (ранолазин, бепридил);
- *противоопухолевые средства* (вандетаниб, мышьяка триоксид, оксалиплатин, такролимус);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20053
(Входящий МЗ №4230446)

- *противорвотные средства* (домперидон, ондасетрон);
- *средства, влияющие на моторику желудочно-кишечного тракта* (цизаприд);
- *антигистаминные средства* (астемизол, терфенадин, мизоластин);
- *прочие лекарственные средства* (анагрелид, вазопрессин, дифеманила метилсульфат, кетансерин, пробукол, пропофол, севофлуран, терлипрессин, теродилин, цилостазол).

При одновременном применении с тиазидными диуретиками увеличивается риск развития желудочковых аритмий, особенно полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (фактор риска - гипокалиемия).

Следует определить содержание калия в плазме крови и, при необходимости, корректировать его до начала комбинированной терапии гидрохлоротиазидом с указанными выше препаратами. Необходим контроль клинического состояния пациента, содержания электролитов плазмы крови и показателей ЭКГ. У пациентов с гипокалиемией необходимо применять препараты, не вызывающие полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт».

Лекарственные средства, способные увеличивать продолжительность интервала QT

Одновременное применение гидрохлоротиазида с лекарственными препаратами, способными увеличивать продолжительность интервала QT, должно основываться на тщательной оценке для каждого пациента соотношения ожидаемой пользы и потенциального риска (возможно увеличение риска развития полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт»). При применении таких комбинаций необходимо регулярно регистрировать ЭКГ (для выявления удлинения интервала QT), а также контролировать содержание калия в крови.

Препараты, способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин В (при внутривенном введении), глюко- и минералокортикостероиды (при системном применении), тетракозактид (АКТГ), глицирризиновая кислота (карбеноксолон, препараты, содержащие корень солодки), слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника.

Увеличение риска развития гипокалиемии при одновременном применении с гидрохлоротиазидом (аддитивный эффект). Необходим регулярный контроль содержания калия в плазме крови, при необходимости - его коррекция. На фоне терапии гидрохлоротиазидом рекомендуется применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

Сердечные гликозиды

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20053
(Входящий МЗ №4230446)

Гипокалиемия и гипомагниемия, обусловленные действием тиазидных диуретиков, усиливают токсичность сердечных гликозидов. При одновременном применении гидрохлоротиазида и сердечных гликозидов следует регулярно контролировать концентрацию калия в плазме крови, показатели ЭКГ, и, при необходимости, корректировать терапию.

Сочетания лекарственных препаратов, требующие внимания

Другие гипотензивные препараты

Потенцирование антигипертензивного действия гидрохлоротиазида (аддитивный эффект). Может появиться необходимость в коррекции дозы одновременно назначенных гипотензивных препаратов.

Рекомендуется прекратить прием гидрохлоротиазида за 2-3 дня до начала терапии ингибиторами АПФ для предотвращения развития симптоматической артериальной гипотензии. Если это невозможно, то следует снизить начальную дозу ингибиторов АПФ.

Этанол, барбитураты, антипсихотические средства (нейролептики), антидепрессанты, анксиолитики, наркотические анальгетики и средства для общей анестезии

Возможно усиление антигипертензивного действия гидрохлоротиазида и потенцирование ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Недеполяризирующие миорелаксанты (например, тубокурарин)

Возможно усиление эффекта недеполяризирующих миорелаксантов.

Адреномиметики (прессорные амины)

Гидрохлоротиазид может снижать эффект адреномиметиков, таких как эпинефрин (адреналин) и норэпинефрин (норадреналин).

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

НПВП могут снижать диуретическое и антигипертензивное действия гидрохлоротиазида. При одновременном применении существует риск развития острой почечной недостаточности вследствие снижения скорости клубочковой фильтрации. Гидрохлоротиазид может усиливать токсическое действие высоких доз салицилатов на центральную нервную систему.

Гипогликемические средства для приема внутрь

Тиазидные диуретики влияют на толерантность к глюкозе (возможно развитие гипергликемии) и снижают эффективность гипогликемических средств (может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20053
(Входящий МЗ №4230446)

Следует с осторожностью совместно применять гидрохлоротиазид и метформин в связи с риском развития лактоацидоза на фоне нарушения функции почек, вызванного гидрохлоротиазидом.

Бета-адреноблокаторы, диазоксид

Одновременное применение тиазидных диуретиков (включая гидрохлоротиазид), с бета-адреноблокаторами или диазоксидом может увеличить риск развития гипергликемии.

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

Может потребоваться коррекция дозы урикозурических лекарственных средств, так как гидрохлоротиазид увеличивает концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови. Тиазидные диуретики могут увеличить частоту развития реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

Цитотоксические (противоопухолевые) препараты

Тиазидные диуретики уменьшают почечную экскрецию цитотоксических лекарственных средств (например, циклофосфамида и метотрексата) и потенцируют их миелосупрессивное действие.

Циклоспорин

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

Пероральные антикоагулянты

Тиазидные диуретики могут уменьшать эффект пероральных антикоагулянтов.

Йодсодержащие контрастные вещества

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

Препараты кальция

При одновременном применении возможно повышение содержания кальция в крови и развитие гиперкальциемии вследствие снижения выведения ионов кальция почками. Если необходимо одновременное назначение кальцийсодержащих лекарственных средств, то следует контролировать содержание кальция в плазме крови и корректировать дозу препаратов кальция.

Анионные обменные смолы (колестирамин и колестипол)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20053
(Входящий МЗ №4230446)

Анионные обменные смолы уменьшают абсорбцию гидрохлоротиазида. Однократные дозы колестирамина и колестипола уменьшают всасывание гидрохлоротиазида в желудочно-кишечном тракте на 85% и 43% соответственно.

Фозиноприл

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 антагонистов рецепторов ангиотензина II (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 $м^2$ 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 увеличивать 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 солезаменители или другие средства, вызывающие гиперкалиемию (например, гепарин), ингибиторы АПФ повышают риск развития гиперкалиемии.

Калийнесберегающие (тиазидные и «петлевые») диуретики

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20053
(Входящий МЗ №4230446)

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 развиться 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 содержание лития в плазме крови).

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 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

Фозиноприл усиливает гипогликемический эффект производных сульфонилмочевины, инсулина.

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

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

Ингибиторы mTOR (mammalion Target of Rapamycin - мишень рапамицина в клетках млекопитающих) (например, темсиролимус, сиролимус, эверолимус)

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20053
(Входящий МЗ №4230446)

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.

Ингибиторы нейтральной эндопептидазы (НЭП)

Сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ и рацекадотрила (ингибитор 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. Противопоказано назначение 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).

Особые указания

Применение препарата Фозикард Н у пациентов с острым инфарктом миокарда не рекомендуется в связи с недостаточным опытом клинического применения и его не следует применять для купирования гипертонического криза.

Гидрохлоротиазид

Нарушения функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек гидрохлоротиазида может вызывать азотемию. При почечной недостаточности возможна кумуляция гидрохлоротиазида.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20053
(Входящий МЗ №4230446)

У пациентов со сниженной функцией почек необходим периодический контроль клиренса креатинина. При прогрессировании нарушения функции почек и/или наступлении олигурии (анурии) гидрохлоротиазид следует отменить.

Нарушения функции печени

При применении тиазидных диуретиков у пациентов с нарушениями функции печени возможно развитие печеночной энцефалопатии. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью или печеночной энцефалопатией применение тиазидов противопоказано. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести и/или прогрессирующими заболеваниями печени гидрохлоротиазид следует применять с осторожностью, поскольку даже небольшое изменение водно-электролитного баланса и накопления аммония в сыворотке крови может вызвать печеночную кому. В случае появления симптомов энцефалопатии прием диуретиков следует немедленно прекратить.

Водно-электролитный баланс и метаболические нарушения

Тиазидные диуретики (включая гидрохлоротиазид) могут вызывать уменьшение ОЦК (гиповолемию) и нарушения водно-электролитного баланса (в т.ч. гипокалиемию, гипонатриемию, гипохлоремический алкалоз). Клиническими симптомами нарушений водно-электролитного баланса являются сухость во рту, жажда, слабость, вялость, утомляемость, сонливость, беспокойство, мышечная боль или судороги, мышечная слабость, выраженное снижение АД, олигурия, тахикардия, аритмия и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (такие как тошнота и рвота). У пациентов, получающих терапию гидрохлоротиазидом (особенно при продолжительном курсовом лечении), следует выявлять клинические симптомы нарушений водно-электролитного баланса регулярно контролировать содержание электролитов в крови.

Натрий

Все диуретические препараты могут вызывать гипонатриемию, иногда приводящую к тяжелым осложнениям. Гипонатриемия и гиповолемия могут приводить к обезвоживанию и ортостатической гипотензии. Сопутствующее снижение ионов хлора может приводить к вторичному компенсаторному метаболическому алкалозу, однако частота и степень выраженности этого эффекта незначительны. Рекомендуется определить содержание ионов натрия в плазме крови до начала лечения и регулярно контролировать этот показатель на фоне приема гидрохлоротиазида.

Калий

При применении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков существует риск резкого снижения содержания калия в плазме крови и развития гипокалиемии (концентрация

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20053
(Входящий МЗ №4230446)

калия менее 3,4 ммоль/л). Гипокалиемия повышает риск развития нарушений сердечного ритма (в т.ч. тяжелых аритмий) и усиливает токсическое действие сердечных гликозидов. Кроме того, гипокалиемия (так же, как и брадикардия) является состоянием, способствующим развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа "пируэт", которая может приводить к летальному исходу.

Гипокалиемия представляет наибольшую опасность для следующих групп пациентов: лица пожилого возраста, пациенты, одновременно получающие терапию антиаритмическими и не антиаритмическими препаратами, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» или увеличивать продолжительность интервала QT на ЭКГ, пациенты с нарушениями функции печени, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью. Кроме того, к группе повышенного риска относятся пациенты с увеличенным интервалом QT. При этом не имеет значения, вызвано это увеличение врожденными причинами или действием лекарственных средств.

Во всех описанных выше случаях необходимо избегать риска развития гипокалиемии и регулярно контролировать содержание калия в плазме крови. Первое измерение содержания ионов калия в крови необходимо провести в течение первой недели от начала лечения. При появлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение. Гипокалиемию можно корректировать применением калийсодержащих препаратов или приемом пищевых продуктов, богатых калием (сухофрукты, фрукты, овощи).

Кальций

Тиазидные диуретики могут уменьшать выведение ионов кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению содержания кальция в плазме крови. У некоторых пациентов при длительном применении тиазидных диуретиков наблюдались патологические изменения паращитовидных желез с гиперкальциемией и гиперфосфатемией, но без типичных осложнений гиперпаратиреоза (нефролитиаз, снижение минеральной плотности костной ткани, язвенная болезнь). Выраженная гиперкальциемия может быть проявлением ранее не диагностированного гиперпаратиреоза. Из-за своего влияния на метаболизм кальция тиазиды могут влиять на лабораторные показатели функции паращитовидных желез. Следует прекратить прием тиазидных диуретиков (включая гидрохлоротиазид) перед исследованием функции паращитовидных желез.

Магний

Установлено, что тиазиды увеличивают выведение магния почками, что может привести к гипомагниемии. Клиническое значение гипомагниемии остается неясным.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20053
(Входящий МЗ №4230446)

Глюкоза

Лечение тиазидными диуретиками может нарушать толерантность к глюкозе. При применении гидрохлоротиазида у пациентов с манифестным или латентно протекающим сахарным диабетом необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови. Может потребоваться коррекция дозы гипогликемических лекарственных препаратов.

Мочевая кислота

У пациентов с подагрой может увеличиваться частота возникновения приступов или обостряться течение подагры. Необходим тщательный контроль за пациентами с подагрой и нарушением метаболизма мочевой кислоты (гиперурикемией).

Липиды

При применении гидрохлоротиазида может повышаться концентрация холестерина и триглицеридов в плазме крови.

Хориоидальный выпот, миопия высокой степени/вторичная закрытоугольная глаукома

Гидрохлоротиазид может вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию миопии высокой степени и острому приступу вторичной закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают в себя: внезапное снижение остроты зрения или боль в глазах, которые проявляются, как правило, в течение нескольких часов или недель от начала терапии гидрохлоротиазидом. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. При появлении симптомов необходимо как можно быстрее прекратить прием гидрохлоротиазида. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития острой закрытоугольной глаукомы являются: аллергическая реакция на сульфонамиды или пенициллин в анамнезе.

Нарушения со стороны иммунной системы

Имеются сообщения о том, что тиазидные диуретики (в т.ч. гидрохлоротиазид) могут вызвать обострение или прогрессировании системной красной волчанки, а также волчаночноподобные реакции.

У пациентов, получающих тиазидные диуретики, реакции повышенной чувствительности могут наблюдаться даже при отсутствии указаний на наличие в анамнезе аллергических реакций или бронхиальной астмы.

Фоточувствительность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20053
(Входящий МЗ №4230446)

Сообщалось о случаях развития реакций фоточувствительности при приеме тиазидных диуретиков. В случае появления фоточувствительности на фоне приема гидрохлоротиазида следует прекратить лечение.

Немеланомный рак кожи и рак губы

В ходе двух эпидемиологических исследований на базе Национальных онкологических регистров Дании было зафиксировано повышение риска развития немеланомного рака кожи и рака губы (базальноклеточная карцинома кожи и плоскоклеточная карцинома кожи) при увеличении кумулятивной дозы гидрохлоротиазида.

Гидрохлоротиазид обладает фотосенсибилизирующим действием, что может являться причиной развития немеланомного рака кожи и губы.

Пациенты, принимающие гидрохлоротиазид, должны быть проинформированы о риске развития немеланомного рака кожи и губы и необходимости регулярного осмотра кожи на предмет появления новых изменений, а также существующих изменений. При обнаружении любых подозрительных поражений кожи пациент должен немедленно обратиться к врачу.

Особое внимание следует уделять пациентам, у которых имеются известные факторы риска развития рака кожи, включая: фототипы кожи и II (бледная и светлая кожа), наличие рака кожи в семейном анамнезе, наличие в анамнезе повреждений кожи, вызванных солнечным или ультрафиолетовым излучением и лучевой терапией, курение и прием препаратов с фотосенсибилизирующим действием. Пациентам следует рекомендовать применять меры по профилактике развития рака кожи, такие как ограничение времени пребывания на солнце и под воздействием ультрафиолетовых лучей, а также применять соответствующие солнцезащитные средства при пребывании на солнце. Любые подозрительные повреждения кожи должны быть незамедлительно исследованы, включая гистологическое исследование материала, полученного путем биопсии ткани в месте повреждения. Также может возникнуть необходимость пересмотра решения об обоснованности применения гидрохлоротиазида у пациентов, ранее имевших немеланомный рак кожи и рак губы.

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)

Имеются данные об очень редких тяжелых случаях развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), у пациентов, принимающих гидрохлоротиазид. Отек легких обычно развивается в течение нескольких минут или часов после приема гидрохлоротиазида. Вначале симптомы включают одышку, лихорадку, ухудшение состояния легких и гипотензию. При подозрении на диагноз ОРДС необходимо отменить прием лекарственного препарата и назначить соответствующее лечение.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20053
(Входящий МЗ №4230446)

Гидрохлоротиазид не следует назначать пациентам, которые ранее перенесли ОРДС после приема гидрохлоротиазида.

Спортсмены

Гидрохлоротиазид может давать положительный результат при проведении допинг-контроля у спортсменов.

Прочее

У пациентов с выраженным атеросклерозом церебральных и коронарных артерий следует с особой осторожностью применять гидрохлоротиазид.

Тиазидные диуретики могут снижать количество йода, связанного с белками плазмы крови, без проявления признаков нарушения функции щитовидной железы.

Фозиноприл

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20053
(Входящий МЗ №4230446)

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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20053
(Входящий МЗ №4230446)

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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20053
(Входящий МЗ №4230446)

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 (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.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20053
(Входящий МЗ №4230446)

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 побочных эффектов, 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 м^2 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.

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.

Этнические различия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20053
(Входящий МЗ №4230446)

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.

Педиатрическая популяция

Безопасность и эффективность препарата у детей не установлена.

Применение у пожилых пациентов

Среди пациентов, принимавших в клинических исследованиях комбинацию гидрохлоротиазид + фозиноприл, 20 % были в возрасте от 65 до 75 лет. Различий безопасности или эффективности между пожилыми и более молодыми пациентами в целом не было, однако нельзя исключить более высокой чувствительности некоторых пожилых пациентов.

Беременность

Лечение ингибиторами АПФ не следует начинать во время беременности. За исключением случаев, когда лечение ингибиторами АПФ считается необходимым, пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на альтернативное антигипертензивное лечение, обладающее установленным профилем безопасности при использовании при беременности. В случае подтверждения факта беременности лечение ингибиторами АПФ следует прекратить немедленно, и, при необходимости, следует начать альтернативное лечение (см. разделы «Противопоказания» и «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Фетотоксичность/неонатальная смертность

При использовании во время беременности ингибиторы АПФ могут причинить вред и даже привести к смерти развивающегося плода.

Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами

Исследований влияния препарата на способность управления транспортными средствами и работы с механизмами не проводилось.

Форма выпуска

Таблетки, 12,5 мг + 20 мг.

По 7, 10 или 14 таблеток в блистер из алюминиевой фольги/ ПВХ/ алюминиевой фольги. По 2, 4 блистера по 7 таблеток, по 1, 3 блистера по 10 таблеток или по 1, 2 блистера по 14 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 10.10.2023 № 20053
(Входящий МЗ №4230446)

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Балканфарма-Дупница АД,

ул. Самоковское шоссе 3, Дупница 2600, Болгария

Владелец регистрационного удостоверения

Актавис Групп ПТС ехф., Исландия.

Организация, принимающая претензии от потребителей

ООО «Тева»

115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35

тел.: +7 (495) 644 22 34, факс: +7 (495) 644 22 35

Адрес в интернете: www.teva.ru

Менеджер по регистрации Федюнина И.А.