ЛП-№(007146)-(РГ-RU) от 07.10.2024
СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Зокардис плюс, 12,5 мг + 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: гидрохлоротиазид и зофеноприл.

Каждая таблетка содержит 12,5 мг гидрохлоротиазида и 30 мг зофеноприла кальция.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, розового, со слабым сероватым оттенком цвета, с мелкими вкраплениями, с односторонней риской.

Вид на изломе: белого цвета.

Линия разлома (риска) предназначена лишь для разламывания с целью облегчения проглатывания, а не для разделения на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Зокардис плюс предназначен к применению у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет и старше для лечения артериальной гипертензии 1–2 степени тяжести (пациентам, которым показана комбинированная терапия или при недостаточной эффективности монотерапии зофеноприлом).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

При отсутствии нарушений водно-электролитного обмена обычно эффективная доза составляет 1 таблетка 1 раз в сутки.

Перед назначением фиксированной комбинации рекомендуется подбор доз каждого из действующих веществ в отдельности (зофеноприла и гидрохлоротиазида).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

При наличии клинических показаний допускается перевод пациента с монотерапии сразу на применение комбинированного препарата.

У пациентов с подозрением на нарушения водно-электролитного обмена применение препарата Зокардис плюс не рекомендуется.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) с нормальной функцией почек (клиренс креатинина (КК) более 90 мл/мин) и у пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести (КК более 45 мл/мин) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушением функции почек умеренной и тяжелой степени тяжести (КК менее 45 мл/мин) применение препарата не рекомендуется.

Клиренс креатинина может быть рассчитан по формуле Кокрофта-Голта на основании данных о концентрации креатинина в плазме крови.

$$\text{Клиренс креатинина (мл/мин)} = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела (кг)}}{72 \times \text{концентрация креатинина в плазме (мг/дл)}}$$

Приведенная выше формула позволяет рассчитать клиренс креатинина у мужчин. Для женщин полученное значение следует умножить на 0,85.

Пациенты с нарушением функции почек или находящиеся на лечении методом гемодиализа

У пациентов, страдающих артериальной гипертензией с нарушением функции почек легкой степени тяжести (КК более 45 мл/мин), можно применять те же дозы и сохранять тот же режим приема препарата Зокардис плюс, что и у пациентов с нормальной функцией почек.

Пациентам с нарушением функции почек умеренной и тяжелой степени тяжести (КК менее 45 мл/мин) применение препарата Зокардис плюс не рекомендовано.

Пациентам с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (КК менее 30 мл/мин) препарат Зокардис плюс противопоказан (см. раздел 4.3).

Пациентам, страдающим артериальной гипертензией и находящимся на лечении методом диализа, применение препарата Зокардис плюс не рекомендовано.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой и умеренной степени тяжести (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), для которых установленная терапевтическая доза зофеноприла составляла 30 мг, коррекция дозы препарата не требуется. При нарушении

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

функции печени тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) препарат противопоказан (см. раздел 4.3.).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Зокардис плюс у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь. Таблетку принимают вне зависимости от времени приема пищи.

Для облегчения глотания таблетку можно разделить на две части и проглотить обе половинки по очереди в назначенное время приема.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к зофеноприлу или другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), гидрохлоротиазиду или другим производным сульфонамидов, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе (связанный с применением ингибиторов АПФ);
- наследственный или идиопатический ангионевротический отек;
- пациенты с инфарктом миокарда, находящиеся на лечении методом гемодиализа (эффективность и безопасность препарата не изучены);
- печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью);
- почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (КК менее 30 мл/мин);
- двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки (риск развития почечной недостаточности);
- состояние после недавно перенесенной трансплантации почки (опыт применения препарата отсутствует);
- 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) менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела);
- одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией;
- беременность;
- период грудного вскармливания;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- применение у женщин детородного возраста, не применяющих эффективную контрацепцию;
- одновременное проведение диализа с использованием полиакрилонитрильных мембран с высокой проницаемостью (например, AN69®) или плазмафереза липопротеидов низкой плотности (ЛПНП-аферез);
- первичный гиперальдостеронизм;
- рефрактерная гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия;
- одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы, в том числе с комбинацией валсартан/сакубитрил, в связи с высоким риском развития ангионевротического отека; применение препарата Зокардис плюс ранее чем через 36 часов после приема последней дозы комбинации валсартан/сакубитрил противопоказано (см. разделы 4.4, 4.5.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- артериальная гипотензия;
- реноваскулярная гипертензия, включая односторонний стеноз почечных артерий;
- ишемическая болезнь сердца (стенокардия) или цереброваскулярное заболевание (состояния, при которых чрезмерное снижение артериального давления (АД) может привести к инфаркту миокарда или острому нарушению мозгового кровообращения);
- хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по классификации NYHA;
- стеноз аортального и митрального клапана, обструкция выносящего тракта левого желудочка, гипертрофическая кардиомиопатия;
- печеночная недостаточность легкой и умеренной (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести (риск развития печеночной комы);
- почечная недостаточность умеренной и тяжелой степени тяжести (КК менее 45 мл/мин);
- гиперкалиемия, гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия;
- гипоальдостеронизм;
- одновременное проведение десенсибилизирующей терапии;
- хирургические вмешательства/общая анестезия;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) (в результате терапии диуретиками, при ограничении потребления поваренной соли, проведении гемодиализа, диарее или рвоте);
- сахарный диабет;
- подагра, гиперурикемия;
- псориаз, системные заболевания соединительной ткани (в том числе системная красная волчанка, склеродермия);
- одновременное применение АРА II или препаратов, содержащих алискирен (см. разделы 4.3, 4.5.);
- применение у пациентов негроидной расы;
- увеличение длительности интервала QT на электрокардиограмме (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;
- немеланомный рак кожи в анамнезе (см. раздел 4.4.);
- пожилой возраст при нарушении функции почек;
- угнетение костномозгового кроветворения, иммуносупрессивная терапия, одновременное применение аллопуринола или прокаинамида или комбинация указанных осложняющих факторов (риск развития нейтропении и агранулоцитоза);
- одновременное применение калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли.

Гидрохлоротиазид

Нарушения функции почек

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 или 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 объема циркулирующей жидкости (гиповолемию) и нарушения водно-электролитного баланса (в том числе 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 артериального давления, 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 калия менее 3,4 ммоль/л). Гипокалиемия повышает риск развития нарушений сердечного ритма (в том числе тяжелых аритмий) и усиливает токсическое действие сердечных

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 неантиаритмическими 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 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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/Острая миопия/Вторичная закрытоугольная глаукома

Сульфонамиды или производные сульфонамидов могут вызвать реакцию идиосинкразии, приводящую к развитию хориоидального выпота с выпадением полей зрения, острой транзиторной миопии 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. Фактором риска развития острой закрытоугольной глаукомы является аллергическая реакция на сульфонамиды или пенициллин в анамнезе.

Острая респираторная токсичность

После приема гидрохлоротиазида были зарегистрированы очень редкие случаи тяжелой острой респираторной токсичности, включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Отек легких обычно развивается в течение нескольких минут или часов после приема гидрохлоротиазида. В начале заболевания симптомы включают одышку, лихорадку, ухудшение состояния легких и артериальную гипотензию. При подозрении на ОРДС следует отменить препарат Зокардис плюс и провести соответствующее лечение.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Гидрохлоротиазид не следует назначать пациентам, у которых ранее наблюдался острый респираторный дистресс-синдром после приема гидрохлоротиазида или другого тиазидного диуретика.

Нарушения со стороны иммунной системы

Имеются сообщения о том, что тиазидные диуретики (в том числе гидрохлоротиазид) могут вызывать обострение или прогрессирование 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

Имеется информация о случаях развития реакций фоточувствительности при приеме тиазидных диуретиков. В случаях появления фоточувствительности на фоне приема гидрохлоротиазида следует прекратить лечение. Если продолжение приема диуретика необходимо, то следует защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей.

Немеланомный рак кожи

В двух фармакоэпидемиологических исследованиях, выполненных с использованием данных Датского Национального Регистра Рака, была продемонстрирована связь между приемом гидрохлоротиазида и повышенным риском развития немеланомного рака кожи (НМРК) – базальноклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы.

Одно исследование включало в себя 71 533 пациентов с базальноклеточной карциномой (БКК) и 8629 пациентов с плоскоклеточной карциномой (ПКК), которым соответствовали 1 430 833 и 172 462 участника из контрольных популяционных групп соответственно. Прием гидрохлоротиазида в значительных количествах (кумулятивная доза более 50 000 мг) был связан с развитием БКК со скорректированным значением отношения шансов (ОШ) 1,29 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,23–1,35) и развитием ПКК со скорректированным значением ОШ 3,98 (95% ДИ: 3,68–4,31). Четкая зависимость между кумулятивной дозой и развитием заболевания наблюдалась как для БКК, так и для ПКК. В другом исследовании была показана возможная связь между раком губы (ПКК) и значительным применением гидрохлоротиазида: в контрольной популяционной группе численностью 63 067 человек с использованием стратегии выборки с учетом риска было выявлено 633 пациента с раком губы. Была показана взаимосвязь между суммарной кумулятивной дозой и соответствующим событием: скорректированное ОШ составило 2,1 (95% ДИ: 1,7–2,6), которое

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

увеличивалось до ОШ 3,9 (3,0–4,9) для высокой кумулятивной дозы (~25 000 мг) и до ОШ 7,7 (5,7–10,5) для наивысшей кумулятивной дозы (~100 000 мг).

Риск развития НМРК возрастал при увеличении суммарной (кумулятивной) дозы гидрохлоротиазида. Возможным механизмом развития НМРК является фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида.

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

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

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

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

Антидопинговый тест

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.

Зофеноприл

Артериальная гипотензия

Как и другие ингибиторы АПФ и диуретики, препарат Зокардис плюс может вызывать выраженное снижение АД, особенно после приема первой дозы препарата, хотя симптоматическая артериальная гипотензия редко наблюдается у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. Наиболее вероятно ее возникновение у пациентов с нарушениями водно-электролитного баланса, обусловленного предшествующей терапией диуретиками, ограничением потребления поваренной соли,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

диареей, рвотой; у пациентов, находящихся на гемодиализе или имеющих тяжелую ренин-зависимую гипертензию (см. разделы 4.5, 4.8).

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью при наличии или отсутствии нарушения функции почек может наблюдаться симптоматическая артериальная гипотензия. Наиболее вероятно возникновение артериальной гипотензии у пациентов с тяжелой степенью сердечной недостаточности как следствие использования высоких доз «петлевых» диуретиков, гипонатриемии и/или нарушения функции почек.

У пациентов с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии лечение должно быть начато под тщательным медицинским наблюдением, предпочтительно в условиях стационара, начиная с низких доз препарата и осторожной титрации дозы. По возможности в начале терапии препаратом Зокардис плюс применение диуретика должно быть временно прекращено.

Следует соблюдать осторожность у пациентов со стенокардией или цереброваскулярными заболеваниями, у которых чрезмерное снижение артериального давления может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

При развитии артериальной гипотензии пациента следует уложить в горизонтальное положение («лежа») и провести манипуляции, направленные на восполнение ОЦК – ввести внутривенно раствор натрия хлорида (физиологический раствор). Возникновение артериальной гипотензии в начале терапии не исключает дальнейшей тщательной титрации дозы каждого из компонентов препарата по отдельности после эффективного купирования данного состояния.

Пациенты с реноваскулярной гипертензией

Существует повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности при применении ингибиторов АПФ у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки. Применение диуретиков у таких пациентов может быть отягощающим фактором.

Снижение функции почек может проявляться незначительным изменением концентрации креатинина в плазме крови, особенно при одностороннем стенозе почечной артерии.

У таких пациентов терапию следует начинать под тщательным медицинским наблюдением, с низких доз и при осторожной титрации дозы, а также контролировать функцию почек.

Пациенты с нарушением функции почек

Во время терапии следует проводить соответствующий тщательный контроль функции почек. Сообщалось о развитии почечной недостаточности при назначении ингибиторов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

АПФ, главным образом у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или заболеваниями почек, включая стеноз почечной артерии. У некоторых пациентов без признаков патологии со стороны почек было отмечено повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови, особенно при одновременном применении диуретиков. Может потребоваться уменьшение дозы отдельных компонентов. В течение первых нескольких недель терапии рекомендуется регулярный контроль функции почек.

Кашель

Во время лечения ингибиторами АПФ может возникать сухой непродуктивный кашель, который прекращается после отмены препарата. Развитие сухого кашля вследствие терапии ингибиторами АПФ должно учитываться при дифференциальной диагностике кашля.

Печеночная недостаточность

В редких случаях применение ингибиторов АПФ было связано с развитием синдрома, начинающегося с холестатической желтухи или гепатита и прогрессирующего до фульминантного некроза печени и (иногда) с летальным исходом. Механизм данного синдрома не изучен. При появлении желтухи или значительном повышении активности «печеночных» трансаминаз на фоне применения ингибиторов АПФ следует немедленно прекратить применение препарата, при этом пациент должен находиться под медицинским наблюдением.

Протеинурия

Протеинурия может часто встречаться у пациентов с нарушением функции почек или принимающих ингибиторы АПФ в относительно высоких дозах. У пациентов с заболеванием почек в анамнезе необходимо определять содержание белка в моче (в первой утренней порции мочи с помощью тест-полоски) до начала лечения и регулярно во время лечения.

Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом, принимающих гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в плазме крови, особенно в течение первого месяца лечения ингибиторами АПФ.

Гиперкалиемия

Ингибиторы АПФ могут вызывать гиперкалиемию за счет ингибирования высвобождения альдостерона. Данный эффект может быть незначительным у пациентов с нормальной функцией почек. Однако риск развития гиперкалиемии возрастает у пациентов с нарушением функции почек или при одновременном применении

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

препаратов калия (включая калийсодержащие заменители пищевой соли), калийсберегающих диуретиков, гепарина, триметоприма или ко-тримоксазола (триметоприм + сульфаметоксазол) и особенно при одновременном применении антагонистов альдостерона или АРА II.

Калийсберегающие диуретики и АРА II следует применять с осторожностью у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, и проводить регулярный контроль содержания калия в плазме крови (см. разделы 4.4, 4.5).

Нейтропения/агранулоцитоз

Имеются сообщения о развитии нейтропении, агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии на фоне терапии ингибиторами АПФ. Риск возникновения нейтропении, вероятно, зависит от дозы и клинического состояния пациента. Нейтропения редко развивается у пациентов с неосложненной клинической картиной, но может наблюдаться у пациентов со сниженной функцией почек, в особенности если имеются сопутствующие системные заболевания соединительной ткани (в том числе системная красная волчанка, склеродермия); находящихся на иммуносупрессивной терапии, принимающих аллопуринол или прокаинамид, или имеющих комбинацию указанных факторов риска. У некоторых пациентов из этой категории развивались тяжелые инфекционные заболевания, которые в ряде случаев не отвечали на интенсивную терапию антибиотиками.

При применении у таких пациентов препарата Зокардис плюс рекомендуется регулярный контроль количества лейкоцитов в крови (перед применением препарата; в первые 3 месяца лечения – каждые 2 недели; и в дальнейшем – регулярный контроль). Во время лечения все пациенты должны быть предупреждены о необходимости сообщать врачу о любых признаках развития возможной инфекции (например, боль в горле, лихорадка), при которых показано исследование лейкоцитарной формулы. При обнаружении обратимой нейтропении или подозрении на нейтропению (количество нейтрофилов менее 1000/мм^3) препарат Зокардис плюс и другие одновременно применяемые препараты необходимо отменить.

Хирургические вмешательства/Общая анестезия

Применение ингибиторов АПФ может быть причиной развития выраженной артериальной гипотензии или гипотензивного шока у пациентов при проведении хирургического вмешательства или в процессе общей анестезии, за счет блокады образования ангиотензина II в результате компенсаторного выброса ренина. Если воздержаться от приема ингибитора АПФ невозможно, следует тщательно контролировать внутрисосудистый объем плазмы крови.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

У пациентов, находящихся на лечении методом диализа с полиакрилонитрильными мембранами с высокой проницаемостью (например, AN69®) и принимающих ингибиторы АПФ, возможно развитие анафилактоидных реакций, таких как отек лица, прилив крови к лицу, артериальная гипотензия и одышка в течение первых минут гемодиализа. Рекомендуется применение альтернативных мембран или альтернативного гипотензивного лекарственного средства.

Эффективность и безопасность зофеноприла у пациентов с инфарктом миокарда, находящихся на лечении методом гемодиализа, не установлена, в связи с этим его не следует применять у данной категории пациентов.

Пациенты, находящиеся на ЛПНП-аферезе

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ во время проведения афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-афереза) с использованием декстран сульфата, могут развиться анафилактоидные реакции, схожие с теми, которые наблюдаются у пациентов, находящихся на лечении методом диализа с использованием мембран с высокой проницаемостью (полиакрилонитрильными, например, AN69®). У таких пациентов рекомендуется применение гипотензивных препаратов других фармакологических групп.

Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации или после укусов насекомых

В период проведения десенсибилизирующей терапии с применением яда (осы, пчелы) насекомых у пациентов, принимающих препарат Зокардис плюс, возможно развитие реакций повышенной чувствительности, представляющих угрозу для жизни. Подобных реакций можно избежать, если до начала десенсибилизации временно прекратить применение ингибиторов АПФ.

Повышенная чувствительность/Ангионевротический отек

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, может возникать ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, надгортанника и/или гортани, часто в первые недели лечения. Однако в редких случаях тяжелый ангионевротический отек может развиться и после длительного лечения ингибиторами АПФ. В таких случаях препарат Зокардис плюс следует немедленно отменить и продолжить лечение гипотензивным препаратом, принадлежащим к другому классу гипотензивных средств.

Если ангионевротический отек распространяется на язык, голосовую щель или гортань, это может привести к летальному исходу. В этом случае требуется экстренная медицинская помощь, которая включает (но не ограничивается) следующими

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

мероприятиями: немедленное подкожное введение 0,1% раствора эпинефрина (адреналина) (0,3–0,5 мл) или медленное внутривенное введение раствора эпинефрина (адреналина) 1 мг/мл, разбавленного согласно инструкции по применению (!), под контролем ЭКГ и АД. Пациента следует поместить в стационар под врачебное наблюдение на срок не менее 12–24 часов и не выписывать из стационара до полного исчезновения развившихся симптомов. Даже если ангионевротический отек поражает только язык и дыхательная недостаточность отсутствует, необходимо наблюдение, поскольку применения антигистаминных средств и кортикостероидов может быть недостаточно.

У пациентов негроидной расы частота развития ангионевротического отека при приеме ингибиторов АПФ выше, чем у всех прочих пациентов.

У пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе, не связанным с применением ингибиторов АПФ, может быть повышен риск развития ангионевротического отека во время лечения ингибиторами АПФ (см. раздел 4.3.).

Комбинацию валсартан + сакубитрил следует назначать не ранее чем через 36 часов после отмены препарата Зокардис плюс. Препарат Зокардис плюс следует назначать не ранее чем через 36 часов после отмены комбинации валсартан + сакубитрил (см. разделы 4.3, 4.5.).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (mammalian Target of Rapamycin – мишень рапамицина в клетках млекопитающих, например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптином повышает риск развития ангионевротического отека (отека воздухоносных путей или языка с/без затруднения дыхания) (см. раздел 4.5.). У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, следует соблюдать осторожность в начале одновременного применения с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом) и вилдаглиптином.

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается интестинальный отек (ангионевротический отек кишечника). При этом у пациентов отмечается боль в животе, как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальной концентрации С1-эстеразы. Диагноз устанавливается с помощью компьютерной томографии брюшной полости, ультразвукового исследования или при хирургическом вмешательстве. Симптомы исчезали после прекращения приема ингибиторов АПФ. Возможность развития интестинального отека необходимо учитывать при проведении

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

дифференциальной диагностики болей в животе у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ.

Двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы (РААС)

Имеются доказательства того, что при одновременном применении ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена возрастает риск артериальной гипотензии, гиперкалиемии и развития почечной недостаточности (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.

Если двойная блокада РААС абсолютно необходима, следует обеспечить тщательное медицинское наблюдение с регулярным мониторингом функции почек, электролитов и АД.

Трансплантация почки

Опыт применения препарата Зокардис плюс у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, отсутствует. Поэтому таким пациентам препарат Зокардис плюс не рекомендован.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом обычно не отвечают на терапию гипотензивными препаратами, подавляющими активность РААС. Поэтому этой категории пациентов зофеноприл противопоказан.

Аортальный или митральный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Ингибиторы АПФ следует применять с осторожностью у пациентов со стенозом митрального и аортального клапана, с обструкцией выносящего тракта левого желудочка, гипертрофической кардиомиопатией, а также избегать их применения при кардиогенном шоке и обструкции, оказывающей существенное влияние на гемодинамику.

Псориаз

У пациентов, страдающих псориазом, ингибиторы АПФ следует применять с осторожностью.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Литий

Одновременное применение препаратов лития и препарата Зокардис плюс, как правило, не рекомендуется (см. раздел 4.5.).

Этнические различия

Как и другие ингибиторы АПФ, зофеноприл вызывает менее выраженное снижение АД у пациентов негроидной расы в результате более низкой концентрации ренина у этих пациентов, страдающих артериальной гипертензией.

Препарат Зокардис плюс

Помимо мер предосторожности, указанных для отдельных компонентов, следует учитывать следующее:

Применение препарата Зокардис плюс у пациентов с острым инфарктом миокарда не рекомендуется в связи с недостаточным опытом клинического применения.

Лекарственный препарат Зокардис плюс не следует применять для купирования гипертонического криза.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (КК менее 30 мл/мин) препарат Зокардис плюс противопоказан, учитывая особенности действия зофеноприла и гидрохлоротиазида по отдельности (см. раздел 4.3.).

Риск гипокалиемии

Комбинация ингибиторов АПФ с тиазидными диуретиками не исключает риска развития гипокалиемии, поэтому следует регулярно контролировать содержание калия в плазме крови.

Вспомогательные вещества

Препарат Зокардис плюс содержит лактозы моногидрат, поэтому пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, врожденной недостаточностью лактазы или нарушением всасывания глюкозы и галактозы, применять данный препарат не следует (см. раздел 4.3.).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 такими 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, сульпирид, 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 (пентамид при парентеральном введении);
– антиангинальные средства (ранолазин, бепридил);
– противоопухолевые средства (вандетаниб, мышьяка триоксид, оксалиплатин, такролимус);
– противорвотные средства (домперидон, ондансетрон);
– средства, влияющие на моторику желудочно-кишечного тракта (цизаприд);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- антигистаминные средства (астемизол, терфенадин, мизоластин);
- прочие лекарственные средства (анагрелид, вазопрессин, дифеманила метилсульфат, кетансерин, пробукол, пропофол, севофлуран, терлипрессин, теродилин, цилостазол),

в связи с увеличением риска 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

Гипокалиемия и гипомагниемия, обусловленные действием тиазидных диуретиков, усиливают токсичность сердечных гликозидов. При одновременном применении гидрохлоротиазида и сердечных гликозидов следует регулярно контролировать

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

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).

Недеполяризующие миорелаксанты (например, тубокурарин)

Возможно усиление эффекта недеполяризующих 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 (более 3 г/сутки)

НПВП могут снижать диуретическое и антигипертензивное действие 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 и инсулин

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

Следует с осторожностью одновременно 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 увеличивать риск развития гипергликемии.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 увеличивать частоту развития реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

Амантадин

Тиазидные диуретики (включая гидрохлоротиазид) могут снижать клиренс амантадина, приводить к повышению концентрации амантадина в плазме крови и увеличивать риск его нежелательных эффектов.

Антихолинергические препараты (холиноблокаторы)

Антихолинергические препараты (например, атропин, бипериден) увеличивают биодоступность тиазидных диуретиков за счет снижения моторики желудочно-кишечного тракта и скорости опорожнения желудка.

Цитотоксические (противоопухолевые) препараты

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

Метилдопа

Описаны случаи гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы.

Противоэпилептические препараты (карбамазепин, окскарбазепин, топирамат)

Риск развития симптоматической гипонатриемии. При одновременном применении гидрохлоротиазида и карбамазепина необходимо наблюдение за состоянием пациента и контроль содержания натрия в сыворотке крови. При одновременном применении гидрохлоротиазида и топирамата также следует контролировать содержание топирамата в сыворотке крови, при необходимости назначать препараты калия или корректировать дозу топирамата.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

При одновременном применении с тиазидными диуретиками возможно потенцирование гипонатриемии. Необходим контроль содержания натрия в плазме крови.

Циклоспорин

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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)

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

Зофеноприл

Не рекомендуется одновременное применение

Калийсберегающие диуретики (спиронолактон, триамтерен, амилорид), препараты калия или калийсодержащие заменители пищевой соли, или другие препараты, повышающие концентрацию калия в крови

При одновременном применении существует риск возникновения гиперкалиемии. Если вследствие установленной гипокалиемии показано одновременное применение вышеперечисленных препаратов с зофеноприлом, их следует применять с осторожностью, под контролем ЭКГ и содержания калия в плазме крови.

При одновременном применении ингибиторов АПФ и ко-тримоксазола (триметоприм + сульфаметоксазол) повышается риск развития гиперкалиемии в связи с тем, что триметоприм обладает калийсберегающим действием, сходным с амилоридом. Одновременное применение зофеноприла с указанными лекарственными средствами не рекомендуется. В случае если одновременное применение данных лекарственных средств показано, необходимо применять их с осторожностью и регулярно контролировать содержание калия в плазме крови.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Ингибиторы АПФ, АРА II или алискирен

Данные клинических исследований показывают, что двойная блокада РААС при одновременном применении ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена ассоциируется с более высокой частотой возникновения таких нежелательных реакций, как гипотензия, гиперкалиемия и снижение почечной функции (включая острую почечную недостаточность), чем при применении только одного препарата, воздействующего на РААС.

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.

Одновременное применение ингибиторов АПФ и комбинации валсартан + сакубитрил противопоказано из-за увеличения риска развития ангионевротического отека.

Увеличивается риск развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ со следующими лекарственными средствами:

- с ингибиторами mTOR, например, темсиролимусом, сиролимусом, эверолимусом;
- с ингибиторами дипептидилпептидазы IV типа (ДПП-IV) (глиптинами), например, ситаглиптином, саксаглиптином, вилдаглиптином, линаглиптином;
- с эстрамустином.

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.

Ингибиторы нейтральной эндопептидазы

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

назначение препаратов, содержащих сакубитрил, пациентам, получающим ингибиторы АПФ, а также в течение 36 часов после отмены ингибиторов АПФ.

Требуется осторожность при одновременном применении

Диуретики («петлевые» или тиазидные диуретики)

Предшествующее лечение диуретиками может привести к снижению ОЦК и способствовать развитию артериальной гипотензии. Антигипертензивный эффект может быть уменьшен путем отмены диуретика, либо за счет увеличения потребления жидкости или поваренной соли, а также при условии применения зофеноприла в низких дозах.

Анестетики

Ингибиторы АПФ могут усиливать антигипертензивный эффект некоторых общих анестетиков.

Наркотические анальгетики, трициклические антидепрессанты, нейролептики и барбитураты

Одновременное применение может привести к развитию ортостатической гипотензии.

Другие гипотензивные средства (альфа- и бета-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов)

При одновременном применении антигипертензивное действие может потенцироваться. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении с нитроглицерином, нитратами или другими вазодилататорами.

Циметидин

Одновременное применение циметидина может усиливать антигипертензивный эффект препарата.

Циклоспорин

Одновременное применение циклоспорина с ингибиторами АПФ повышает риск развития нарушения функции почек. При одновременном применении ингибиторов АПФ и циклоспорина повышается риск развития гиперкалиемии. В случае одновременного применения необходимо регулярно контролировать содержание калия в плазме крови.

Гепарин

При одновременном применении ингибиторов АПФ и гепарина повышается риск развития гиперкалиемии. В случае одновременного применения необходимо регулярно контролировать содержание калия в плазме крови.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Аллопуринол, прокаинамид, цитостатики или иммунодепрессанты

При одновременном применении аллопуринола, прокаинамида, цитостатиков или иммунодепрессантов с ингибиторами АПФ повышается риск развития реакций гиперчувствительности и лейкопении.

Гипогликемические средства для приема внутрь и инсулин

В редких случаях ингибиторы АПФ могут усиливать гипогликемическое действие инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь (например, производных сульфонилмочевины) у пациентов с сахарным диабетом. В этих случаях при одновременном применении ингибиторов АПФ может потребоваться уменьшение дозы гипогликемического средства для приема внутрь и инсулина.

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут ослаблять антигипертензивное действие ингибиторов АПФ.

Антациды

При одновременном применении с антацидами возможно уменьшение биодоступности ингибиторов АПФ.

Препараты золота

При одновременном применении ингибиторов АПФ и инъекционных препаратов золота (например, натрия ауротиомалата) возможно развитие «нитритоидных» реакций (симптомы вазодилатации, включая «приливы» крови к лицу, тошноту, головокружение и артериальную гипотензию), которые могут носить тяжелый характер.

Гемодиализ с использованием диализных мембран с высокой проницаемостью

Увеличение риска анафилактоидных реакций при одновременном применении ингибиторов АПФ.

Дополнительная информация

Ферменты системы цитохрома (CYP): прямые клинические данные о взаимодействии зофеноприла с другими активными субстанциями, которые метаболизируются через ферменты CYP, отсутствуют. Исследования метаболизма зофеноприла *in vitro* не выявили потенциальных взаимодействий с активными субстанциями, которые метаболизируются через ферменты CYP.

Препарат Зокардис плюс

Помимо взаимодействий, указанных для отдельных компонентов, могут наблюдаться следующие взаимодействия:

Не рекомендуется одновременное применение со следующими лекарственными средствами

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Препараты лития

Одновременное применение препаратов лития и препарата Зокардис плюс не рекомендуется из-за увеличения риска интоксикации литием. Если одновременный прием все же необходим, то также необходим регулярный контроль содержания лития в плазме крови.

Лабораторные исследования

Тиазиды могут снижать в плазме крови концентрацию йода, связанного с белком, без признаков нарушения функции щитовидной железы.

Одновременное применение требует осторожности

Нестероидные противовоспалительные препараты, включая ацетилсалициловую кислоту в дозе более 3 г/сут

Одновременное применение НПВП уменьшает антигипертензивное действие ингибиторов АПФ и диуретиков. Кроме того, имеются сообщения о том, что при одновременном применении НПВП и ингибиторов АПФ возможно повышение содержания калия в плазме крови, что может приводить к нарушению функции почек.

Как правило, данные изменения носят обратимый характер и развиваются у пациентов с нарушениями функции почек. В редких случаях может развиться острая почечная недостаточность – прежде всего, у пациентов с нарушением функции почек, таких как пожилые пациенты или пациенты с обезвоживанием.

Этанол

Усиливает антигипертензивное действие ингибиторов АПФ и гидрохлоротиазида.

Триметоприм

Одновременное применение препаратов, содержащих триметоприм (например, бисептол), с ингибиторами АПФ и тиазидами повышает риск развития гиперкальциемии.

4.6. Фертильность, беременность, лактация

Беременность

Препарат Зокардис плюс противопоказан во время беременности.

Гидрохлоротиазид

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 II половины беременности (отеков, артериальной гипертензии или преэклампсии), т. к. он увеличивает риск снижения объема циркулирующей крови и плацентарной гипоперфузии, но не оказывает благоприятного влияния на течение указанных осложнений беременности.

Диуретики не предотвращают развитие гестозов.

Зофеноприл

Ингибиторы АПФ не рекомендуется применять в первом триместре беременности. Во втором и третьем триместрах беременности применение ингибиторов АПФ противопоказано.

Эпидемиологические данные в отношении риска тератогенного действия, обусловленного применением ингибиторов АПФ в первом триместре беременности, не являются окончательными, поэтому нельзя исключить незначительное повышение риска. Пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на альтернативное лечение с применением гипотензивных препаратов с подтвержденным профилем безопасности для применения у беременных. В случае наступления беременности прием ингибиторов АПФ следует немедленно прекратить и при необходимости назначить лечение альтернативными средствами, безопасность которых доказана для применения у беременных.

Имеются данные, что в результате применения ингибиторов АПФ во втором и третьем триместрах беременности у человека возможно развитие фетотоксичности (нарушение функции почек, маловодие, замедление оссификации костей черепа плода) и проявление токсичности у новорожденных (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). В случае применения ингибиторов АПФ во втором и третьем триместрах беременности следует проводить ультразвуковое исследование пациенток для оценки функции почек и состояния черепа плода. Следует тщательно наблюдать за младенцами, матери которых во время беременности принимали ингибиторы АПФ, из-за риска развития артериальной гипотензии.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Лактация

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.

Зокардис плюс

Данные по применению препарата Зокардис плюс в период грудного вскармливания отсутствуют, поэтому препарат Зокардис плюс противопоказан в период грудного вскармливания. Следует использовать альтернативные гипотензивные препараты с подтвержденным профилем безопасности в период грудного вскармливания, особенно для кормления новорожденных или недоношенных детей.

Если применение препарата Зокардис плюс в период лактации является необходимым, грудное вскармливание следует прекратить.

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

Влияние препарата Зокардис плюс на способность к управлению транспортными средствами и механизмами не изучалось, поэтому в период лечения препаратом Зокардис плюс следует соблюдать осторожность при вождении транспортных средств и занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, так как иногда могут возникать такие нежелательные реакции, как сонливость, головокружение или утомляемость.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто возникающими нежелательными реакциями при применении препарата Зокардис плюс являются головокружение, головная боль, кашель.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции при применении препарата Зокардис плюс, как и при монотерапии действующими веществами в отдельности, приведены ниже в соответствии с системно-органным классом и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, но < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, но < 1/100), редко (≥ 1/10000, но < 1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Системно-органный класс	**Нежелательная реакция**	**Гидрохлоротиазид + Зофеноприл**	**Гидрохлоротиазид**	Наиболее частые нежелательные реакции, типичные для ингибиторов АПФ, и нежелательные реакции у пациентов, принимавших **зофеноприл**, наблюдавшиеся в клинических исследованиях
Инфекции и инвазии	Инфекция	Нечасто		
	Бронхит	Нечасто		
	Фарингит	Нечасто		
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Немеланомный рак кожи (НМРК) (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома): данные получены на основании эпидемиологических исследований: кумулятивная дозозависимая взаимосвязь между применением гидрохлоротиазида и НМРК (см. раздел 4.4).		Частота неизвестна	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Агранулоцитоз		Частота неизвестна	Частота неизвестна
	Панцитопения			Частота неизвестна
	Гемолитическая анемия у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы			Частота неизвестна
	Лейкопения		Частота неизвестна	
	Нейтропения		Частота неизвестна	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	Тромбоцитопения		Частота неизвестна	
	Апластическая анемия		Частота неизвестна	
	Гемолитическая анемия		Частота неизвестна	
	Недостаточность функции костного мозга		Частота неизвестна	
Нарушения со стороны иммунной системы	Анафилактические реакции		Частота неизвестна	
Эндокринные нарушения	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона			Частота неизвестна
Нарушения метаболизма и питания	Гиперхолестерин-емия	Нечасто		
	Гипергликемия	Нечасто	Частота неизвестна	
	Гиперлипидемия	Нечасто		
	Гипокалиемия	Нечасто		
	Гиперкалиемия	Нечасто		
	Гиперурикемия	Нечасто	Частота неизвестна	
	Гипогликемия			Очень редко
	Анорексия		Частота неизвестна	
	Дегидратация		Частота неизвестна	
	Подагра		Частота неизвестна	
	Сахарный диабет		Частота неизвестна	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	Метаболический алкалоз		Частота неизвестна	
	Водно-электролитный дисбаланс (включая гипонатриемию, гипомагниемию, гипохлоремию, гиперкальциемию)		Частота неизвестна	
	Гиперамилаземия		Частота неизвестна	
Психические нарушения	Бессонница	Нечасто		
	Нарушения сна		Частота неизвестна	Редко
	Апатия		Частота неизвестна	
	Спутанность сознания		Частота неизвестна	Редко
	Депрессия		Частота неизвестна	Редко
	Нервозность		Частота неизвестна	
	Суетливость		Частота неизвестна	
	Психоэмоциональная лабильность			Редко
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	Часто	Частота неизвестна	Часто
	Головная боль	Часто	Частота неизвестна	Часто
	Сонливость	Нечасто		
	Обморок	Нечасто		
	Повышение мышечного тонуса	Нечасто		
	Парестезия		Частота неизвестна	Частота неизвестна

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	Дисгевзия			Частота неизвестна
	Нарушения координации			Частота неизвестна
	Судороги		Частота неизвестна	
	Сниженный уровень сознания		Частота неизвестна	
	Кома		Частота неизвестна	
	Парез		Частота неизвестна	
Нарушения со стороны органа зрения	Хориоидальный выпот		Частота неизвестна	
	Острая миопия		Частота неизвестна	
	Острая закрытоугольная глаукома		Частота неизвестна	
	Нечеткость зрения		Частота неизвестна	Редко
	Ксантопсия		Частота неизвестна	
	Миопия (усугубление)		Частота неизвестна	
	Уменьшение секреции слез		Частота неизвестна	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Шум в ушах			Редко
	Головокружение		Частота неизвестна	
Нарушения со стороны сердца	Стенокардия	Нечасто		Частота неизвестна
	Фибрилляция предсердий	Нечасто		
	Инфаркт миокарда	Нечасто		
	Сердцебиение	Нечасто	Частота неизвестна	Частота неизвестна
	Аритмия		Частота неизвестна	Частота неизвестна
	Инфаркт миокарда, ассоциированный с артериальной гипотензией			Частота неизвестна

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	Тахикардия			Частота неизвестна
Нарушения со стороны сосудов	Покраснение лица	Нечасто		Редко
	Артериальная гипотензия	Нечасто		
	Артериальная гипертензия	Нечасто		
	Тяжелая артериальная гипотензия, развивающаяся после начала терапии и увеличения дозы (с гипотензией могут быть связаны голово-кружение, ощущение слабости, нарушение зрения, редко – нарушение сознания (синкопы))			Частота неизвестна
	Ортостатическая гипотензия		Частота неизвестна	
	Тромбоз		Частота неизвестна	
	Эмболия		Частота неизвестна	
	Шок		Частота неизвестна	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель (исчезает после отме-ны препарата)	Часто		Часто
	Одышка	Нечасто		Редко
	Пневмонит		Частота неизвестна	
	Интерстициальное заболевание легких		Частота неизвестна	
	Отек легких		Частота неизвестна	
	Острый респираторный		Очень редко	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	дистресс-синдром (ОРДС) (см. раздел 4.4)			
	Синусит			Редко
	Ринит			Редко
	Глоссит			Редко
	Бронхит			Редко
	Бронхоспазм			Редко
	Ангионевротический отек лица и орофарингеальных тканей			Редко
	Ангионевротический отек с вовлечением верхних дыхательных путей, приводящий к их обструкции			Частота неизвестна
Желудочно-кишечные нарушения	Сухость слизистой оболочки полости рта (ксеростомия)	Нечасто	Частота неизвестна	Частота неизвестна
	Тошнота	Нечасто	Частота неизвестна	Часто
	Боль в животе	Нечасто	Частота неизвестна	Частота неизвестна
	Диспепсия	Нечасто		
	Гастрит	Нечасто		
	Гингивит	Нечасто		
	Диарея		Частота неизвестна	Частота неизвестна
	Запор		Частота неизвестна	Частота неизвестна
	Дискомфорт в желудке		Частота неизвестна	
	Рвота		Частота неизвестна	Часто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	Панкреатит		Частота неизвестна	Частота неизвестна
	Паралитическая кишечная непроходимость		Частота неизвестна	
	Вздутие живота		Частота неизвестна	
	Сиалоаденит (воспаление слюнных желез)		Частота неизвестна	
	Кишечная непроходимость			Частота неизвестна
	Интестинальный ангионевротический отек			Очень редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Холестатическая желтуха		Частота неизвестна	Частота неизвестна
	Гепатит			Частота неизвестна
	Холецистит		Частота неизвестна	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Ангионевротический отек (отек Квинке)	Нечасто		Редко
	Псориаз	Нечасто		
	Акне	Нечасто		
	Сухость кожи (ксеродермия)	Нечасто		
	Крапивница	Нечасто	Частота неизвестна	
	Кожный зуд	Нечасто	Частота неизвестна	
	Кожная сыпь		Частота неизвестна	Нечасто
	Повышенное потоотделение			Редко
	Аллергические реакции и реакции гиперчувствитель-			Частота неизвестна

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	ности, такие как крапивница, кожный зуд, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, псориазоподобные высыпания, алопеция (могут сопровождаться лихорадкой, миалгией, эозинофилией, и/или повышением титра антинуклеарных антител (ANA)).			
	Пурпура		Частота неизвестна	
	Реакции фотосенсибилизации		Частота неизвестна	
	Кожная форма системной красной волчанки		Частота неизвестна	
	Некротический васкулит		Частота неизвестна	
	Токсический эпидермальный некролиз		Частота неизвестна	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Боль в спине	Нечасто		
	Мышечные судороги		Частота неизвестна	Нечасто
	Миалгия		Частота неизвестна	Частота неизвестна
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Полиурия	Нечасто		
	Почечная недостаточность			Частота неизвестна
	Ухудшение функции почек		Частота неизвестна	
	Интерстициальный нефрит		Частота неизвестна	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	Острая почечная недостаточность		Частота неизвестна	Частота неизвестна
	Глюкозурия		Частота неизвестна	
	Нарушение мочеиспускания			Редко
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы	Эректильная дисфункция	Нечасто	Частота неизвестна	Редко
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения	Нечасто	Частота неизвестна	Нечасто
	Гриппоподобный синдром	Нечасто		
	Периферические отеки	Нечасто		Очень редко
	Боль в грудной клетке			Очень редко
	Повышенная утомляемость		Частота неизвестна	Часто
	Лихорадка		Частота неизвестна	
	Ощущение жажды		Частота неизвестна	
Лабораторные и инструменталь-ные данные	Повышение концентрации креатинина в плазме крови	Нечасто		
	Изменение функциональных проб печени	Нечасто		
	Повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови (нормализующееся после отмены препарата), в частности при			Частота неизвестна

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	имеющейся почечной недостаточности, тяжелой сердечной недостаточности и реноваскулярной гипертензии)			
	Снижение гемоглобина, гематокрита, количества тромбоцитов и лейкоцитов			Частота неизвестна
	Повышение активности «печеночных» ферментов			Частота неизвестна
	Повышение концентрации билирубина в плазме крови			Частота неизвестна
	Изменения на ЭКГ		Частота неизвестна	
	Повышение концентрации холестерина и триглицеридов в плазме крови		Частота неизвестна	

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
https://roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан
РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13
Телефон: +7 (7172) 235-135
Электронная почта: farm@dari.kz
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

4.9. Передозировка

Гидрохлоротиазид

Симптомы

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;
- 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. 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

устранить 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.

Препарат Зокардис плюс

Симптомы

Выраженное снижение АД, шок, ступор, брадикардия, нарушения водно-электролитного баланса и почечная недостаточность.

Лечение

Носит симптоматический и поддерживающий характер. Необходим тщательный врачебный контроль, предпочтительно в условиях отделения/палаты интенсивной терапии. Необходим регулярный контроль содержания электролитов и концентрации креатинина в плазме крови. В случае относительно недавнего приема препарата можно предпринять меры по предотвращению всасывания из желудочно-кишечного тракта (промывание желудка, назначение адсорбирующих средств и натрия сульфата). При выраженном снижении АД пациента переводят в положение «лежа» с приподнятыми ногами, решается вопрос о применении препаратов, увеличивающих ОЦК. При развитии устойчивой брадикардии или выраженных вагусных реакциях рекомендовано применение атропина; следует рассмотреть вопрос об имплантации электрокардиостимулятора. Ингибиторы АПФ выводятся с помощью диализа, однако необходимо избегать использования мембран с высокой проницаемостью из полиакрилонитрила.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: C09BA15

Механизм действия

Препарат Зокардис плюс – это комбинированный препарат, в состав которого входят ингибитор АПФ – зофеноприл и тиазидный диуретик – гидрохлоротиазид. Механизмы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

действия обоих компонентов дополняют друг друга, в результате чего их антигипертензивные эффекты усиливаются.

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид относится к тиазидным диуретикам. Механизм действия тиазидных диуретиков (тиазидов) изучен не полностью. Тиазиды блокируют реабсорбцию ионов натрия и хлора в начале почечных канальцев. Таким образом они увеличивают экскрецию натрия и хлора и, следовательно, выведение воды из организма.

В результате мочегонного действия гидрохлоротиазида уменьшается объем циркулирующей жидкости, вследствие чего увеличивается активность ренина и содержание альдостерона в плазме крови. Это приводит к увеличению экскреции ионов калия с мочой и снижению содержания калия 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.

Тиазидные диуретики также уменьшают активность карбоангидразы путем усиления выведения ионов бикарбоната. Но это действие обычно проявляется слабо и не влияет на pH мочи.

В максимальных терапевтических дозах диуретический/натрийуретический эффект всех тиазидных диуретиков практически идентичен. Натрийурез и диурез наступают в течение 2 часов и достигают своего максимума примерно через 4 часа. Продолжительность диуретического действия гидрохлоротиазида составляет от 6 до 12 часов.

Гидрохлоротиазид обладает антигипертензивным действием. На нормальное артериальное давление тиазидные диуретики влияния не оказывают.

Зофеноприл

Зофеноприл является ингибитором АПФ, содержащим сульфгидрильную группу. Зофеноприл ингибирует фермент, катализирующий превращение ангиотензина I в ангиотензин II (пептид с сосудосуживающим действием), что приводит к ослаблению сосудосуживающего влияния ангиотензина II на сосуды и уменьшению секреции альдостерона и может приводить к повышению содержания ионов калия в плазме крови с одновременным выведением из организма ионов натрия и жидкости. Прерывание отрицательной обратной связи влияния ангиотензина II на секрецию ренина приводит к увеличению активности ренина в плазме крови. Механизм снижения АД зофеноприлом основан на первичном подавлении РААС. АПФ идентичен кининазе II – ферменту, катализирующему распад брадикинина – пептида, обладающего потенциальным

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

сосудорасширяющим действием. Накопление брадикинина играет дополнительную роль в реализации терапевтического эффекта ингибитора АПФ – снижении АД.

Фармакодинамические эффекты

Результатом одновременной терапии зофеноприлом и гидрохлоротиазидом является потенцирование антигипертензивного эффекта, который является дозозависимым.

Клиническая эффективность и безопасность

Данные клинических исследований (ONTARGET, VA NEPHRON-D и ALTITUDE) показывают, что двойная блокада РААС при одновременном применении ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена не сопровождается благоприятным воздействием на почечные и/или сердечно-сосудистые исходы и смертность, а ассоциирована с более высокой частотой возникновения таких побочных эффектов, как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (в том числе развитие острой почечной недостаточности), чем при применении только одного препарата, воздействующего на РААС.

5.2. Фармакокинетические свойства

Одновременное применение зофеноприла и гидрохлоротиазида оказывает незначительное влияние или же не оказывает никакого влияния на биодоступность каждого из действующих веществ по отдельности. Фиксированная по дозе комбинация действующих веществ в одной таблетке является биоэквивалентной одновременному применению данных веществ по отдельности.

Гидрохлоротиазид

Абсорбция

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.

Распределение

Связь с белками плазмы крови составляет 40%.

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

Биотрансформация

Гидрохлоротиазид в организме человека не метаболизируется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Элиминация

Первичный путь выведения через почки (фильтрация и секреция) в неизмененном виде. Примерно 61% принятой внутрь дозы выводится в течение 24 часов. У пациентов с нормальной почечной функцией период полувыведения составляет от 5,6 до 14,8 часов (в среднем – 6,4 часов).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением 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.

Зофеноприл

Абсорбция

После приема внутрь зофеноприл быстро и полностью абсорбируется. В организме зофеноприл подвергается почти полному превращению в зофеноприлат, который обладает выраженной фармакологической активностью. Максимальная концентрация (C_{max}) зофеноприлата в плазме крови достигается через 1,5 часа после приема внутрь. Фармакокинетика разовой дозы является линейной в интервале доз 10–80 мг зофеноприла. После ежедневного приема 15–60 мг зофеноприла в течение 3-х недель кумуляция не происходит. Одновременный прием пищи снижает скорость, но не полноту всасывания. Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) зофеноприлата до и после приема пищи практически идентичны.

Распределение

Приблизительно 88% зофеноприла связывается с белками плазмы крови. Объем распределения (V_d) в стадии насыщения составляет 96 литров.

Биотрансформация

Зофеноприл является пролекарством. В организме он превращается в фармакологически активный метаболит – зофеноприлат, свободное тиоловое соединение, образующееся в результате тиоэфирного гидролиза.

В моче человека после приема зофеноприла, меченого радиоактивным изотопом, были выявлены восемь метаболитов, составляющие 76% от общего содержания радиоактивного вещества в моче. Основным метаболитом является зофеноприлат (22%), образующийся различными путями: конъюгация с глюкуроновой кислотой (17%), циклизация и конъюгация с глюкуроновой кислотой (13%), конъюгация с цистеином (9%) и S-метилирование тиоловой группы (8%).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Элиминация

Меченый радиоактивным изотопом зофеноприлат после внутривенного введения выводится через почки (76%) и через кишечник (16%), а после приема внутрь меченого зофеноприла почками выводится 69% радиоактивной дозы, и через кишечник – 26%, что свидетельствует о наличии двух путей элиминации (а именно через почки и печень).

После приема внутрь зофеноприла период полувыведения ($T_{1/2}$) зофеноприлата составляет 5,5 часов, а его общий клиренс – 1300 мл/мин.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести с КК более 45 мл/мин и менее 90 мл/мин зофеноприлат выводится с той же скоростью, что и у пациентов с нормальной функцией почек (КК более чем 90 мл/мин).

У пациентов с почечной недостаточностью умеренной и тяжелой степени тяжести с КК менее 45 мл/мин скорость выведения зофеноприлата составляет приблизительно 50% от нормальных показателей.

У пациентов с почечной недостаточностью в терминальной стадии, находящихся на лечении методом гемодиализа или перитонеального диализа, скорость выведения зофеноприлата снижена до 25% от нормальных показателей.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести при однократном приеме зофеноприла, меченого радиоактивным изотопом, значение C_{max} и время достижения максимальной концентрации (TC_{max}) для зофеноприлата совпадали с таковыми у здоровых добровольцев. Однако значения AUC у пациентов с циррозом печени были в два раза выше, чем у здоровых добровольцев. Таким образом, пациентам с нарушениями функции печени легкой и умеренной степени тяжести следует назначать половину рекомендованной начальной дозы зофеноприла.

В отношении пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести данные по фармакокинетике зофеноприла и зофеноприлата отсутствуют. Таким образом, зофеноприл противопоказан у этой группы пациентов.

Лица пожилого возраста

У пожилых пациентов при нормальной функции почек коррекция дозы не требуется.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

целлюлоза микрокристаллическая

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

лактозы моногидрат

крахмал кукурузный

гипромеллоза

кремния диоксид коллоидный безводный

магния стеарат

Оболочка:

макрогол 6000

гипромеллоза

титана диоксид

макрогол 400

краситель железа оксид красный (Е 172)

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 таблеток в контурной ячейковой упаковке (блистер) [непрозрачный ПВХ/ПВДХ/ фольга алюминиевая].

По 1, 2, 4 или 7 блистеров с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

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

Люксембург

Менарини Интернэшнл Оперейшнз Люксембург С.А.

1, Авеню де ла Гар, L-1611

Люксембург

Телефон: + (352) 264970

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.10.2024 № 21387
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Факс: + (352) 26497049

Электронная почта: moil_regulatory@menarini.lu

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини»

Адрес: 123112, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б

Телефон: +7 (495) 785-01-00

Факс: +7 (495) 785-01-01

Электронная почта: office-russia@berlin-chemie.com

Республика Казахстан

Филиал АО «Берлин-Хеми АГ» в Республике Казахстан

Адрес: 050051, г. Алматы, ул. Луганского, д. 54, коттедж № 2

Телефон: +7 (727) 244-61-83, +7 (727) 244-61-84, +7 (727) 244-61-85

Электронная почта: Kazakhstan@berlin-chemie.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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