

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

БЛОКОРДИЛ 12,5 мг, 25 мг, 50 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

1 таблетка содержит 12,5 мг или 25 мг или 50 мг каптоприла.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат.

	таблетки 12,5 мг	таблетки 25 мг	таблетки 50 мг
Лактоза	23,75 мг/таблетка	47,50 мг/таблетка	95,00 мг/таблетка

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки

Таблетки 12,5 мг: белые, круглые, слегка двояковыпуклые таблетки со скошенными краями.

Таблетки 25 мг: белые, круглые, слегка двояковыпуклые таблетки со скошенными краями и риской на одной стороне. Риски не предназначена для деления таблетки.

Таблетки 50 мг: белые, круглые, слегка двояковыпуклые таблетки со скошенными краями и риской на одной стороне. Риски не предназначена для деления таблетки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Артериальная гипертензия

Блокердил показан для лечения артериальной гипертензии.

Сердечная недостаточность

Блокердил показан для лечения хронической сердечной недостаточности со снижением систолической функции левого желудочка.

Инфаркт миокарда

Краткосрочное (4 недели) применение

Блокердил применяется для клинически стабильных пациентов в течение первых 24 часов после инфаркта.

Долгосрочная профилактика симптоматической сердечной недостаточности

Блокердил применяется для клинически стабильных пациентов с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (фракция выброса $\leq 40\%$).

Тип I диабетической нефропатии

Блокердил показан для лечения диабетической нефропатии при инсулинозависимом сахарном диабете.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Режим дозирования устанавливают индивидуально с учетом особенностей пациента и реакции со стороны артериального давления. Рекомендуемая максимальная суточная доза составляет 150 мг.

Артериальная гипертензия

Рекомендуемая начальная доза составляет 25 – 50 мг в сутки в два приема. При необходимости дозу увеличивают постепенно, с интервалом не менее 2 недель, до 100 – 150 мг в сутки в два приема для достижения необходимого уровня артериального давления. Каптоприл принимают отдельно или комбинируют с другими антигипертензивными препаратами, чаще всего с тиазидными диуретиками (см. разделы 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1). При совместной антигипертензивной терапии с тиазидными диуретиками достаточно однократного суточного приема.

Для пациентов с выраженной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (реноваскулярная гипертензия, гиповолемия, сердечная недостаточность) рекомендуемая доза для однократного приема составляет 6,25 мг или 12,5 мг. Лечение следует начинать под строгим контролем врача. Затем эти дозы могут быть назначены с частотой приема - по две в сутки. Постепенно доза может быть увеличена до 50 мг в сутки в один или два приема, а при необходимости - до 100 мг в сутки в один или два приема.

Сердечная недостаточность

Лечение каптоприлом сердечной недостаточности следует начинать под тщательным врачебным наблюдением. Начальная доза составляет 6,25 мг – 12,5 мг два – три раза в сутки. Титрование в поддерживающей дозе (75 – 150 мг в день) должно основываться на реакции пациента на лечение, клиническом состоянии и переносимости. Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 150 мг в несколько приемов. Доза должна быть увеличена постепенно, с интервалом по крайней мере 2 недели, чтобы получить возможность оценить реакцию пациента на лечение.

Инфаркт миокарда

Кратковременное лечение

Лечение препаратом Блокордил в стационаре должно быть начато как можно быстрее после появления признаков и / или симптомов у пациентов со стабильной гемодинамикой. Необходимо принять пробную дозу – 6,25 мг, затем через 2 часа – 12,5 мг и через 12 часов – 25 мг. Со следующего дня при гарантированном отсутствии нежелательных гемодинамических реакций необходимо принимать по 100 мг каптоприла в день в два приема в течение 4 недель. Через 4 недели состояние пациента должно быть оценено заново и принято решение о продолжении лечения заболевания в постинфарктном периоде.

Длительное лечение

Если лечение каптоприлом не началось в течение первых 24 часов после острого инфаркта миокарда, предполагается, что лечение клинически стабильных пациентов будет начато между 3 и 16 днями после инфаркта. Лечение должно быть начато в стационаре при тщательном мониторинге артериального давления до достижения дозы в 75 мг. Начальная доза должна быть низкой, особенно если у пациента нормальное или низкое артериальное давление. Лечение следует начинать с дозы 6,25 мг, затем – по 12,5 мг 3 раза в сутки в течение 2 дней, а затем - по 25 мг 3 раза в сутки, если это оправдано отсутствием неблагоприятных гемодинамических реакций. Рекомендуемая доза для эффективной кардиопротекции при длительном лечении составляет 75 – 150 мг в сутки в два – три приема. В случаях как симптоматической гипотензии, так и сердечной недостаточности, доза диуретиков и / или одновременно применяемых вазодилататоров может быть уменьшена с целью достижения стабильной дозы каптоприла. При необходимости, схему лечения корректируют в зависимости от клинических реакций пациента. Препарат можно применять совместно с другими средствами для лечения инфаркта миокарда, в частности, тромболитическими средствами, бета-блокаторами и ацетилсалициловой кислотой.

Диабетическая нефропатия I типа

У пациентов с диабетической нефропатией I типа рекомендуемая суточная доза каптоприла составляет 75 – 100 мг в сутки в несколько приемов. В случае необходимости для достижения целевого артериального давления могут быть добавлены другие гипотензивные лекарственные препараты.

Нарушение функции почек

Поскольку каптоприл выводится в основном через почки, у пациентов с почечной недостаточностью должна быть уменьшена доза или увеличен интервал дозирования.

Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м ²)	Начальная суточная доза (мг)	Максимальная суточная доза (мг)
> 40	25 - 50	150
21 - 40	25	100
10 – 20	12,5	75
< 10	6,25	37,5

Если для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью требуется сопутствующая терапия диуретиками, то петлевые диуретики (например, фуросемид) являются более предпочтительными, чем тиазидные диуретики.

Пожилые пациенты

Для пациентов пожилого возраста, как и в случае других гипотензивных препаратов, лечение каптоприлом рекомендуется начинать с наименьшей дозы (6,25 мг два раза в сутки), поскольку у данной категории пациентов может быть снижена почечная функция или наблюдаться другие сопутствующие заболевания.

Доза должна титроваться в зависимости от влияния на артериальное давление и поддерживаться на минимальном низком уровне для достижения адекватного контроля.

Дети и подростки

Эффективность и безопасность каптоприла у детей и подростков не были полностью изучены. Лечение каптоприлом следует начинать под тщательным врачебным наблюдением. Начальная доза составляет 0,3 мг/кг массы тела. Для пациентов, нуждающихся в специальных мерах предосторожности (дети с нарушением функции почек, недоношенные дети, новорожденные и дети раннего возраста, функция почек которых отличается от таковой у детей более старшего возраста и взрослых), начальная доза каптоприла должна составлять 0,15 мг/кг массы тела. Как правило, каптоприл назначают детям 3 раза в день, но доза и интервал должны быть адаптированы индивидуально в зависимости от реакции пациента.

Способ применения

Блокордил следует принимать до еды, т.к. одновременный прием пищи замедляет всасываемость каптоприла и снижает его биодоступность.

Если каптоприл класть под язык, то его абсорбция происходит быстрее, чем при приеме внутрь.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу, другим ингибиторам АПФ или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Ангионевротический отек в анамнезе (в том числе, на фоне терапии другими ингибиторами АПФ).
- Гемодинамически значимый двусторонний стеноз почечных артерий или гемодинамически значимый стеноз артерии единственной почки.
- Порфирия.
- Второй и третий триместры беременности (см. разделы 4.4 и 4.6).
- Одновременное применение препарата Блокордил и алискиренсодержащих лекарственных препаратов противопоказано пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) (см. разделы 4.5 и 5.1).

- Одновременный прием с сакубитрилом / валсартаном. Прием препарата Блокордил нельзя начинать ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила / валсартана (см. также разделы 4.4 и 4.5).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Гипотензия

Гипотензия редко наблюдается у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. С наибольшей вероятностью симптоматическая гипотензия может наблюдаться у пациентов с гиповолемией и / или гипонатриемией вследствие диареи, рвоты, приема высоких доз диуретиков, бессолевой диеты или гемодиализа. В указанных случаях до начала лечения ингибиторами АПФ следует скорректировать ОЦК или содержание натрия, а лечение начать с наименьших доз. Как и в случае других гипотензивных лекарственных препаратов, чрезмерное снижение артериального давления у пациентов с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярными заболеваниями может повысить риск инфаркта миокарда или инсульта. В случае развития гипотензии пациента необходимо перевести в положение «лежа с опущенной головой», и, при необходимости, скорректировать объем циркулирующей крови посредством в/в введения изотонического раствора хлорида натрия. Симптоматическая гипотензия со всеми клиническими последствиями (от обморока и тошноты до острой почечной недостаточности, инсульта, инфаркта миокарда и / или летального исхода) может развиваться даже в течение нескольких часов после приема первой дозы, и является особенно опасной для пациентов с ишемической болезнью сердца и цереброваскулярными заболеваниями, лиц пожилого возраста.

Младенцы, особенно новорожденные, могут быть более восприимчивыми к неблагоприятным гемодинамическим эффектам каптоприла. Сообщалось о чрезмерном, продолжительном и непредсказуемом снижении артериального давления и связанных с ним осложнениях, включая олигурию и судороги.

Гипотензия и её последствия отмечаются редко и носят преходящий характер. Чтобы избежать развития артериальной гипотензии, до начала лечения препаратом Блокордил прием диуретиков и бессолевую диету по возможности следует отменить. Если лечение диуретиками не может быть отменено, то рекомендуется начинать прием препарата Блокордил с наименьших доз (6,25 мг).

Преходящая артериальная гипотензия не является противопоказанием к дальнейшему лечению препаратом Блокордил. После коррекции АД и ОЦК последующие дозы препарата, как правило, хорошо переносятся. При повторных эпизодах симптоматической артериальной гипотензии следует снизить дозу препарата или прекратить его применение.

Стеноз аортального и митрального клапана, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, кардиогенный шок

Следует соблюдать осторожность при назначении ингибиторов АПФ пациентам с обструкцией выносящего тракта левого желудочка и избегать применения препарата при кардиогенном шоке и гемодинамически выраженной обструкции.

Реноваскулярная гипертензия

У пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии одной функционирующей почки, находящихся на лечении ингибиторами АПФ, существует повышенный риск развития гипотензии и почечной недостаточности. При этом снижение функции почек может проявляться только незначительными изменениями уровня креатинина в сыворотке крови. У таких пациентов лечение должно начинаться с низких доз и под медицинским наблюдением; во время лечения необходимы тщательное титрование и контроль функции почек.

Гиперчувствительность/ангионевротический отек

Во время лечения препаратом Блокордил может развиваться ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, глотки и / или гортани. В таком случае, как правило, достаточно отменить прием препарата и осуществлять контроль состояния пациента до исчезновения симптомов. Обычно при ангионевротическом отеке лица и губ специального лечения не требуется, однако для облегчения симптомов допускается применять антигистаминные препараты. Ангионевротический отек гортани может иметь летальный исход. В случае распространения отека на язык, глотку или гортань следует немедленно ввести адреналин (0,3 мл – 0,5 мл раствора адреналина 1 : 1000, п/к). Проходимость дыхательных путей должна поддерживаться интубационно и, если потребуются, ларинготомией. Получены сообщения о том, что темнокожие пациенты, получающие ингибиторы АПФ, имеют более высокую частоту случаев развития ангионевротического отека. Пациенты с ангионевротическим отеком в анамнезе, не связанным с лечением ингибиторами АПФ, также имеют повышенный риск развития ангионевротического отека во время приема ингибиторов АПФ (см. раздел 4.3). Отмечены редкие случаи возникновения интестинального ангионевротического отека на фоне терапии ингибиторами АПФ. У пациентов отмечали боль в животе (с или без тошноты и рвоты); в некоторых случаях без отека лица, уровни С-1 эстеразы были в норме. Диагностика ангионевротического отека должна включать компьютерную томографию, УЗИ или осмотр хирурга. Симптомы исчезают после отмены ингибитора АПФ. Интестинальный ангионевротический отек следует учитывать при обследовании пациентов, принимающих ингибиторы АПФ и жалующихся на боль в животе (см. раздел 4.8). Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказано из-за повышенного риска развития ангионевротического отека. Лечение сакубитрилом/валсартаном не следует начинать ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы каптоприла. Лечение каптоприлом не следует начинать ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила/валсартана (см. разделы 4.3 и 4.5). Одновременный прием ингибиторов АПФ вместе с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом) и вилдаглиптином может привести к повышенному риску развития ангионевротического отека (например, отек дыхательных путей или языка, с или без нарушения дыхания) (см. раздел 4.5). Следует проявлять осторожность в начале приема рацекадотрила, ингибиторов mTOR (например, сиролимуса, эверолимуса, темсиролимуса) и вилдаглиптина у пациента, уже принимающего ингибитор АПФ.

Кашель

Во время лечения ингибиторами АПФ может возникнуть стойкий, непродуктивный кашель, который прекращается после отмены лечения.

Лабораторные исследования

Каптоприл может вызвать ложноположительную реакцию мочи на ацетон.

Гиперкалиемия

Ингибиторы АПФ могут вызывать гиперкалиемию, поскольку они ингибируют высвобождение альдостерона. Эффект обычно незначительный у пациентов с нормальной функцией почек. Во время лечения препаратом Блокордил может развиваться гиперкалиемия, особенно у пациентов с хронической почечной недостаточностью, сахарным диабетом, тех, кто принимает калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, амилорид, триамтерен), препараты калия или таковые, ассоциированные с повышением содержания калия (например, гепарин, триметоприм или ко-тримоксазол также известный как триметоприм/сульфаметоксазол и особенно антагонисты альдостерона или блокаторы ангиотензиновых рецепторов). Одновременное применение не рекомендуется. Калийсберегающие диуретики и блокаторы ангиотензиновых рецепторов следует использовать с осторожностью у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, и следует контролировать калиевую и почечную функцию в сыворотке (см. раздел 4.5).

Нейтропения/агранулоцитоз

Сообщалось о нейтропении / агранулоцитозе, тромбоцитопении и анемии у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, включая каптоприл. У пациентов с нормальной функцией почек и без других осложнений нейтропения возникает редко. Каптоприл следует назначать с предельной осторожностью пациентам с коллагенозом сосудов, находящимся на лечении иммуносупрессивными препаратами, аллопуринолом или прокаинамидом, или пациентам с наличием комбинации перечисленных факторов, особенно с уже существующим нарушением функции почек. У некоторых из этих пациентов могут развиваться серьезные инфекции, в отдельных случаях не отвечающие на интенсивную антибиотикотерапию. Если каптоприл применяется у таких пациентов, то рекомендован контроль количества лейкоцитов до начала лечения, каждые 2 недели в течение первых 3 месяцев терапии каптоприлом и периодически далее. Кроме того, пациенты должны быть проинструктированы о том, что при появлении каких-либо признаков инфекционного заболевания (боль в горле, лихорадка) необходимо немедленно обратиться к врачу. При подтвержденной или предполагаемой нейтропении (нейтрофилы менее $1000/\text{мм}^3$) лечение каптоприлом или другими сопутствующими лекарственными средствами следует отменить. В большинстве случаев количество нейтрофилов возвращается к норме вскоре после отмены каптоприла.

Протеинурия

Протеинурия может возникать у пациентов со снижением почечной функции либо при приеме относительно высоких доз ингибиторов АПФ. Общее содержание белка в моче более 1 г в день наблюдалось у около 0,7 % пациентов, получавших каптоприл, у большей части которых было подтверждено заболевание почек, либо они получали высокие дозы каптоприла (более 150 мг/день), либо имели место оба этих явления. Нефротический синдром наблюдался примерно у 1/5 пациентов, которым был поставлен диагноз протеинурия. В большинстве случаев протеинурия снижалась или исчезала в течение 6 месяцев, как при прекращении, так и при продолжении приема каптоприла. Такие параметры почечной функции, как АМК и креатинин, у пациентов с диагнозом протеинурия изменялись крайне редко. У пациентов с заболеваниями почек в анамнезе следует проводить оценку содержания белка в моче (анализ первой утренней мочи с помощью тест-полосок) до, а также периодически вовремя лечения.

Сахарный диабет

Каптоприл следует назначать с осторожностью пациентам с сахарным диабетом. Следует регулярно контролировать уровни глюкозы у пациентов, получающих пероральные гипогликемические лекарственные препараты или инсулин, особенно в течение первого месяца приема ингибитора АПФ. Некоторым больным может потребоваться снижение дозы инсулина или пероральных гипогликемических средств.

Хирургические вмешательства и анестезия

У пациентов, подвергающихся обширному хирургическому вмешательству, или во время анестезии препаратами, вызывающими гипотензию, каптоприл может блокировать образование ангиотензина II. Гипотензия, связанная с данным механизмом, может быть скорректирована путем увеличения объема крови.

Анафилактоидные реакции во время десенсибилизации

У пациентов, принимающих другие ингибиторы АПФ, во время десенсибилизации, направленной против яда осы или пчелы, в редких случаях могут возникать угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Этих реакций можно избежать, временно приостановив лечение ингибиторами АПФ перед каждой десенсибилизацией. Следует соблюдать осторожность при назначении ингибиторов АПФ пациентам, перенесшим процедуру десенсибилизации.

Анафилактоидные реакции у пациентов на гемодиализе или во время афереза ЛПНП

Получены сообщения о возникновении анафилактоидных реакций у пациентов, которым проводился диализ с использованием мембран с высокой плотностью потока или при

проведении афереза с использованием сульфата декстрана. Такие пациенты должны быть переведены на препараты другого класса, или следует использовать мембраны другого типа.

Печеночная недостаточность

Во время лечения ингибиторами АПФ в редких случаях может возникать синдром, который начинается с холестатической желтухи и прогрессирует до молниеносного некроза печени и (иногда) смерти. Механизм этого синдрома неизвестен. Если во время лечения ингибиторами АПФ появляются желтуха или явное повышение печеночных ферментов, то лечение сразу же должно быть прекращено, пациента следует тщательно наблюдать и при необходимости проводить лечение.

Почечная недостаточность

Частота нежелательных реакций на каптоприл в основном связана с функцией почек, поскольку препарат выводится преимущественно почками. В случаях почечной недостаточности (клиренс креатинина ≤ 40 мл/мин) начальная доза каптоприла должна быть скорректирована в соответствии с клиренсом креатинина пациента (см. раздел 4.2), а затем - как функция реакции пациента на лечение. Доза не должна превышать необходимую для адекватного контроля и должна быть уменьшена у пациентов с нарушенной функцией почек. Оценка пациента должна включать оценку почечной функции (мониторинг калия и креатинина) для начала терапии и через соответствующие промежутки времени после нее. Пациентов с почечной недостаточностью обычно не следует лечить каптоприлом.

Риск гипокалиемии

При одновременном применении ингибитора АПФ и тиазидного диуретика не может быть исключен риск гипокалиемии. Следует проводить регулярный мониторинг уровней калия.

Комбинация с литием

Не рекомендовано совместное применение, т.к. возможно усиление токсического эффекта лития (см. раздел 4.5).

Этнические особенности

Как и для других ингибиторов АПФ, гипотензивный эффект препарата Блокордил менее выражен у темнокожих пациентов, что связано с генетически обусловленным снижением у них секреции ренина.

Дети

Так как эффективность и безопасность каптоприла у детей не были установлены в полной мере, применение препарата возможно в случаях, когда лечение другими антигипертензивными препаратами недостаточно эффективно (см. раздел 4.2).

Беременность

Нельзя начинать терапию ингибиторами АПФ во время беременности. Если продолжение терапии ингибиторами АПФ считается необходимым, то пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на терапию альтернативными препаратами, у которых профиль безопасности для беременных женщин является хорошо изученным. При наступлении беременности лечение ингибиторами АПФ должно быть немедленно прекращено, и при необходимости назначена иная терапия (см. разделы 4.3 и 4.6).

Специальная информация о некоторых ингредиентах препарата

Препарат содержит лактозу.

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

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Одновременный приём каптоприла с пищей или антацидами замедляет его абсорбцию.

Во время терапии каптоприлом не рекомендуется употреблять алкоголь, поскольку этанол усиливает гипотензивный эффект препарата.

Калийсберегающие диуретики, калиевые добавки или калийсодержащие заменители соли

Хотя уровень калия в сыворотке обычно остается в пределах нормы, у некоторых пациентов, получающих каптоприл, может возникнуть гиперкалиемия. Калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), препараты калия или калийсодержащие заменители соли могут приводить к гиперкалиемии. Следует также соблюдать осторожность при одновременном назначении каптоприла с другими препаратами, повышающими уровень калия в сыворотке крови, такими как триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм / сульфаметоксазол), поскольку известно, что триметоприм действует так же, как калийсберегающий диуретик амилорид. Поэтому совместное применение каптоприла с вышеуказанными препаратами не рекомендуется. Если совместное применение показано по причине доказанной гипокалиемии, то применять следует с осторожностью и при регулярном контроле калия в сыворотке крови.

Диуретики (тиазидные или петлевые)

Предшествующее лечение высокими дозами диуретиков может привести к гиповолемии и риску развития гипотензии (см. раздел 4.4). Гипотензивный эффект может быть снижен путем отмены диуретика, компенсацией недостатка солей и жидкости в организме или приемом низких доз каптоприла на начальном этапе лечения. При этом клинически значимого взаимодействия в специальных исследованиях с применением гидрохлортиазида или фуросемида выявлено не было.

Другие антигипертензивные средства

Известно о случаях безопасного применения каптоприла с другими широко известными гипотензивными лекарственными препаратами (например, бета-блокаторами и блокаторами кальциевых каналов длительного действия).

Одновременное применение указанных препаратов может усиливать гипотензивный эффект каптоприла. Следует соблюдать осторожность при применении с нитроглицерином, другими нитратами или вазодилататорами.

Результаты клинических испытаний показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы посредством комбинированного использования ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена ассоциируется с более высокой частотой развития нежелательных реакций, таких как гипотония, гиперкалиемия и нарушение функции почек (включая острую почечную недостаточность), в сравнении с монотерапией (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

Альфа-адреноблокаторы

При сопутствующем применении возможно усиление гипотензивного действия каптоприла и повышение риска ортостатической гипотензии.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Сопутствующее применение ингибиторов АПФ, БРА II или алискирена ассоциируется с повышенным риском развития гипотензии, гиперкалиемии и нарушениями функции почек (включая острую почечную недостаточность). Двойная блокада РААС с применением ингибиторов АПФ, БРА II или алискирена не может быть рекомендована (см. разделы 4.5 и 5.1).

В случаях, когда совместное применение абсолютно показано, необходимо тщательное наблюдение специалиста и обязательный мониторинг функции почек, водно-электролитного баланса и артериального давления.

Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не должны назначаться одновременно пациентам с диабетической нефропатией.

Терапия острого инфаркта миокарда

Допускается совместное применение каптоприла с ацетилсалициловой кислотой (в кардиологических дозах), тромболитиками, бета-блокаторами и / или нитратами у пациентов с инфарктом миокарда.

Трициклические антидепрессанты и / или нейролептики

Ингибиторы АПФ могут усиливать гипотензивный эффект ряда трициклических антидепрессантов и нейролептиков (см. раздел 4.4). Возможно возникновение постуральной гипотензии.

Нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты (НПВП)

Показано, что при сопутствующем применении НПВП и ингибиторов АПФ возможно совокупное влияние на повышение калия в сыворотке крови, что может привести к ухудшению функции почек. Этот эффект обычно обратим. В редких случаях может возникать острая почечная недостаточность, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек (например, лица пожилого возраста или больные с тяжелой гиповолемией). Постоянное применение НПВП может уменьшать антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Пробенецид

Пробенецид снижает почечный клиренс каптоприла и увеличивает уровень его содержания в сыворотке крови.

Литий

Сообщалось об обратимом повышении концентрации лития в сыворотке крови и его токсическом эффекте при совместном применении лития и ингибиторов АПФ.

Сопутствующее применение тиазидных диуретиков может приводить к дополнительному повышению уровня лития и усиливать риск развития литиевой токсичности. Совместное назначение каптоприла и лития не рекомендуется. Если данная комбинация все же необходима, то следует проводить тщательный контроль уровня лития в сыворотке крови.

Аллопуринол, прокаинамид, цитостатические или иммуносупрессивные лекарственные средства

Сопутствующее применение с ингибиторами АПФ может повышать риск лейкопении, особенно в случае их применения в более высоких дозах. Получены сообщения о реакциях гиперчувствительности (синдром Стивенса-Джонсона, артралгия, миалгия, лихорадка) при совместном применении аллопуринола и каптоприла.

Симпатомиметики

Возможно снижение гипотензивного эффекта ингибиторов АПФ; пациенты должны находиться под медицинским наблюдением.

Противодиабетические средства

Фармакологические исследования продемонстрировали, что ингибиторы АПФ (включая каптоприл) могут потенцировать гипогликемическое действие инсулина и противодиабетических препаратов для приема внутрь (таких как сульфонилмочевина). В таких крайне редких случаях может потребоваться снижение дозы указанных препаратов.

Лекарственные препараты, повышающие риск развития ангионевротического отека

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказано, так как увеличивается риск развития ангионевротического отека (см. разделы 4.3 и 4.4).

Совместное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом) и вилдаглиптином может повышать риск развития у пациентов ангионевротического отека (см. раздел 4.4).

Ко-тримоксазол (триметоприм / сульфаметоксазол)

У пациентов, принимающих ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), повышается риск гиперкалиемии (см. раздел 4.4).

Циклоспорин

Гиперкалиемиа может возникнуть при одновременном применении ингибиторов АПФ с циклоспорином. Рекомендуется контроль уровня сывороточного калия.

Гепарин

Гиперкалиемиа может возникнуть при одновременном применении ингибиторов АПФ с гепарином. Рекомендуется контроль уровня сывороточного калия.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение ингибиторов АПФ не рекомендовано в первом триместре беременности (см. раздел 4.4). Ингибиторы АПФ противопоказаны во втором и третьем триместрах беременности (см. разделы 4.3 и 4.4).

Эпидемиологические данные о риске проявления тератогенности при приеме ингибиторов АПФ в первом триместре беременности не позволяют сделать окончательное заключение, однако некоторое повышение риска не исключается. Кроме тех случаев, когда невозможно произвести замену ингибиторов АПФ на иную альтернативную терапию, пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на терапию лекарственными средствами, у которых профиль безопасности для беременных женщин является хорошо изученным. При наступлении беременности прием ингибитора АПФ должен быть прекращен незамедлительно, и при необходимости назначена иная терапия. При применении ингибиторов АПФ во втором и третьем триместрах беременности установлено проявление фетотоксического действия (нарушение функции почек, олигогидроамниоз, задержка окостенения костей черепа) и неонатальной токсичности (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемиа) (см. раздел 5.3).

В случае, если прием ингибитора АПФ осуществлялся со второго триместра беременности, рекомендуется провести УЗИ функции почек и костей черепа. У новорожденных, матери которых принимали ингибиторы АПФ, необходимо тщательно контролировать АД для предотвращения возможного развития гипотензии (см. разделы 4.3 и 4.4).

Кормление грудью

Данные по фармакокинетике свидетельствуют об очень низких концентрациях в грудном молоке (см. раздел 5.2).

Несмотря на то, что эти концентрации считаются клинически незначительными, применение препарата Блокордил не рекомендуется при грудном вскармливании недоношенных детей и в первые недели после родов из-за гипотетического риска воздействия на сердечно-сосудистую систему и почки в связи с отсутствием достаточного клинического опыта применения. В более поздний период прием препарата Блокордил кормящими матерями может рассматриваться в случаях, когда лечение необходимо для матери, а ребенок наблюдается для выявления каких-либо нежелательных реакций.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Блокордил оказывает существенное влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами. В частности, в начале лечения, либо при изменении дозы, либо при приеме совместно с алкоголем у отдельных пациентов возможно значительное падение артериального давления и развитие головокружения. Указанные эффекты зависят от индивидуальной чувствительности пациента и опосредованно и временно могут снижать способность к вождению автомобиля и управлению механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Нежелательные реакции, возникающие при лечении препаратом **Блокортил**, классифицируются в соответствующие группы по системам органов и в зависимости от частоты возникновения:

- очень частые ($\geq 1/10$),
- частые ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),
- нечастые ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$),
- редкие ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$),
- очень редкие ($< 1/10000$),
- частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Внутри каждой группы нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности.

Частота нежелательных реакций перечислена по отдельным системам органов.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень редкие: нейтропения/агранулоцитоз (см. раздел 4.4), панцитопения (особенно у пациентов с почечной недостаточностью (см. раздел 4.4)), анемия (апластическая или гемолитическая), тромбоцитопения, лимфаденопатия, эозинофилия, аутоиммунные заболевания и/или повышение титра ANA

Нарушения метаболизма и питания

Редкие: анорексия

Очень редкие: гиперкалиемия, гипогликемия (см. раздел 4.4)

Психические нарушения

Частые: нарушения сна

Очень редкие: спутанность сознания, депрессия

Нарушения со стороны нервной системы

Частые: вкусовые расстройства, головокружение

Редкие: сонливость, головная боль, парестезия

Очень редкие: цереброваскулярные события, включая инсульт, обморок

Нарушения со стороны органа зрения

Очень редкие: затуманенное зрение

Нарушения со стороны сердца

Нечастые: тахикардия, тахиаритмия, стенокардия, ощущение сердцебиения

Очень редкие: остановка сердечной деятельности, кардиогенный шок

Нарушения со стороны сосудов

Нечастые: гипотензия (см. раздел 4.4), синдром Рейно, эритема, бледность покровов, ортостатическая гипотензия

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Частые: сухой, раздражающий (непродуктивный) кашель (см. раздел 4.4) и одышка

Очень редкие: бронхоспазм, ринит, аллергический альвеолит / эозинофильная пневмония

Желудочно-кишечные нарушения

Частые: тошнота, рвота, гастрит, боль в животе, диарея, запор, сухость во рту, язвенная болезнь, диспепсия

Редкие: афтозные язвы в полости рта и на языке, кишечный ангионевротический отек (см. раздел 4.4)

Очень редкие: глоссит, панкреатит

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей Очень редкие: печеночная недостаточность, холестаз (в том числе желтуха), гепатит, включая некроз, повышение активности печеночных ферментов и увеличение уровня билирубина, повышение уровня щелочной фосфатазы

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Частые: зуд с сыпью или без, сыпь и облысение

Нечастые: ангионевротический отек (см. раздел 4.4)

Очень редкие: крапивница, синдром Стивена-Джонсона, мультиформная эритема, светочувствительность, эритродермия, пемфигоидные реакции и эксфолиативный дерматит

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Очень редкие: миалгия, артралгия

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Редкие: почечная недостаточность, в том числе полиурия, олигурия и частое мочеиспускание

Очень редкие: нефротический синдром

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Очень редкие: импотенция, гинекомастия

Общие нарушения и реакции в месте введения

Нечастые: боль в груди, повышенная утомляемость, слабость

Очень редкие: лихорадка

Лабораторные и инструментальные данные

Очень редкие: протеинурия, эозинофилия, гиперкалиемия, гипонатриемия, повышение уровня мочевины, креатинина и билирубина, снижение уровня сывороточного гемоглобина, снижение гематокрита, лейкопения, тромбоцитопения, повышение титра ANA, повышенное оседание эритроцитов

В случае возникновения тяжелых нежелательных реакций лечение должно быть прекращено.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

Телефон: +375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242 00 29

Адрес электронной почты: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

Телефон: (+374 10) 20 05 05, (+374 96) 22 05 05

Адрес электронной почты: vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: http://www.pharm.am

4.9 Передозировка

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

Лечение

Следует принять меры для снижения абсорбции (например, промывание желудка, назначение абсорбентов и сульфата натрия в течение 30 минут после приема внутрь) и ускорения выведения каптоприла из организма. В случае гипотензии пациента следует перевести в горизонтальное положение с приподнятыми ногами, при необходимости инфузионно ввести физиологический раствор (9 мг/мл раствор хлорида натрия). Следует

контролировать артериальное давление, частоту дыхания, сывороточные уровни мочевины и калия, креатинин, диурез. Допускается введение ангиотензина II. В случае брадикардии и обширных вагальных реакций рекомендован атропин. Следует оценить необходимость применения кардиостимулятора. В тяжелых случаях каптоприл может быть удален при помощи гемодиализа (1,33 мл/с – 2 мл/с клиренс, в зависимости от используемого гемодиализатора).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Код АТХ: C09AA01.

Механизм действия

Каптоприл ингибирует ангиотензин-превращающий фермент, т.е. фермент, превращающий ангиотензин I в ангиотензин II. Результатом ингибирования ангиотензин-превращающего фермента является уменьшение концентрации ангиотензина II, увеличение активности ренина плазмы и снижение секреции альдостерона.

Максимальный эффект на ренин-ангиотензиновую систему проявляется в течение 1 часа и длится 6 - 8 часов; активность сывороточного ангиотензин-превращающего фермента восстанавливается в течение 12 - 14 часов.

Фармакодинамические эффекты

У пациентов с артериальной гипертензией каптоприл расширяет сосуды и уменьшает их общее периферическое сопротивление. При применении каптоприла также снижается давление в легочных капиллярах и среднее давление в легочной артерии, при этом общее легочное сосудистое сопротивление остается неизменным. После однократного или многократного приема дозы системное периферическое сопротивление уменьшается примерно на 10 – 30 %. После одной дозы систолическое и диастолическое давление крови уменьшается на 10 – 20 %. Частота сердечных сокращений и ударный объем, как правило, остаются неизменными. После однократного приема каптоприла гемодинамический эффект появляется в течение 20 - 30 минут и становится более заметным через 1 час. Этот эффект обычно сохраняется в течение 4 - 6 часов, а после приема более высоких доз - от 8 до 12 часов. После нескольких недель терапии каптоприлом, артериальное давление дополнительно понижается. После прекращения терапии немедленного повышения артериального давления обычно не происходит.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью краткосрочная терапия каптоприлом (благодаря дополнительному эффекту на сосудистую систему) приводит к увеличению минутного объема сердца с 25 % до 30 % и улучшению показателя сердечного индекса с 15 % до 40 %, при этом снижается системное сосудистое сопротивление (на 20 – 45 %), сопротивление легочных сосудов (на 35 – 45 %), общее сосудистое сопротивление (на 25 – 35 %), давление в легочной артерии (на 15 – 35 %), давление в легочных капиллярах (на 25 – 50 %), давление в правом предсердии (на 25 – 45 %) и среднее артериальное давление (на 7 – 25 %). Частота сердечных сокращений обычно остается неизменной или слабо (клинически незначительно) уменьшается. После однократной дозы каптоприла гемодинамический эффект наступает через 30 минут, становится наиболее выраженным через 60 - 90 минут и сохраняется обычно от 3 до 8 часов. По окончании терапии частота сердечных сокращений немного увеличивается, но гемодинамика не ухудшается.

Каптоприл занимает особое место в профилактике сердечной недостаточности и инфаркта миокарда у пациентов в пост-инфарктном периоде.

У больных после инфаркта миокарда каптоприл снижает миокардиальный некроз, улучшает метаболизм, а также уменьшает частоту аритмии после реперфузии сердечной мышцы.

Каптоприл уменьшает гипертрофию желудочков, избыточный предотвращает повреждение клеток сердечной мышцы. Клинические исследования показали, что раннее начало терапии (между 3 и 16 днями после инфаркта-миокарда) и длительная терапия больных в пост-инфарктом периоде с бессимптомной дисфункцией левого желудочка увеличивают выживаемость и снижают смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда и застойной сердечной недостаточности на 24 %, смертность в результате повторных инфарктов миокарда - на 32 %, заболеваемость из-за повторных инфарктов миокарда - на 25 %, застойной сердечной недостаточности - на 37 % и число госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью - на 22 %.

Благодаря своему положительному влиянию на почки ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента являются одними из наиболее предпочтительных антигипертензивных лекарственных средств. Каптоприл уменьшает почечное сосудистое сопротивление, увеличивает кровоток через почки, гломерулярную фильтрацию, экскрецию натрия и воды, задерживает калий, уменьшает потерю протеинов, аккумуляцию мезангиальных макромолекул и тем самым предотвращает повреждение мезангия и развитие гломерулосклероза. Таким образом, каптоприл сохраняет и улучшает функцию почек и замедляет развитие хронической прогрессирующей почечной болезни (в частности, диабетической нефропатии), в том числе и у негипертоников.

Клинические исследования и безопасность

Клинические исследования показали, что у *пациентов с сахарным диабетом I типа* каптоприл уменьшает протеинурию (на 30 % в течение первых трех месяцев), замедляет прогрессирование диабетической нефропатии (уменьшает риск симптоматической нефропатии на 67 – 76 %), снижает частоту случаев терминальной стадии почечной недостаточности (гемодиализ или трансплантация почки) или летальных случаев (уменьшает риск на 51 %). Этот эффект каптоприла не зависит от его антигипертензивной активности.

В двух крупных рандомизированных контролируемых испытаниях (ONTARGET (Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) было изучено применение ингибиторов АПФ (иАПФ) в комбинации с блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА II).

Исследование ONTARGET было проведено с участием пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, заболеваниями сосудов головного мозга или сахарным диабетом 2 типа, сопровождавшимися признаками повреждения органов - мишеней. Исследование VA NEPHRON-D было проведено с участием пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

Эти исследования не показали значимого положительного влияния комбинированной терапии на функцию почек и / или исход сердечно-сосудистых заболеваний и смертность, в то время как наблюдался повышенный риск гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и / или гипотонии по сравнению с монотерапией. Учитывая аналогичные фармакодинамические свойства, эти результаты могут иметь отношение и к другим иАПФ и БРА II.

Следовательно, иАПФ и БРА II не должны назначаться одновременно больным диабетической нефропатией.

Исследование ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) было направлено на выявление преимуществ добавления алискирена к стандартной терапии иАПФ или к БРА II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, хронической почечной недостаточностью или сердечно-сосудистыми заболеваниями. Исследование было прекращено досрочно из-за повышенного риска неблагоприятных исходов. Инсульт, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и серьезные нежелательные реакции (гиперкалиемия, гипотензия, почечная дисфункция) чаще наблюдались в группе пациентов, принимавших алискирен, чем в группе плацебо.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Каптоприл легко всасывается из желудочно-кишечного тракта. Абсорбция достигает 70 %; биодоступность составляет 60 %. У больных гипертензией средний период полувыведения составляет 0,45 часа.

Если каптоприл класть под язык, то его абсорбция происходит быстрее, чем при приеме внутрь.

Одновременный прием пищи замедляет всасываемость каптоприла и снижает его биодоступность.

Каптоприл обнаруживается в сыворотке крови через 15 минут, 50 % пиковая концентрация достигается через 30 минут, а пик концентрации в сыворотке крови - в течение 1 часа. Через час сывороточный уровень каптоприла начинает уменьшаться экспоненциально, и спустя 8 часов после приема его количество становится незначительным.

Распределение

Каптоприл и его метаболиты быстро проникают в ткани, но не проникают через гематоэнцефалический барьер. Около 25 – 30 % каптоприла ковалентно, но временно, связываются с белками сыворотки, главным образом с альбумином. Объем распределения в равновесном состоянии составляет около 0,7 л/кг.

Биотрансформация

Каптоприл быстро и полностью метаболизируется в печени. Основными путями метаболизма являются окисление и образование дисульфидных димеров и других смешанных дисульфидов (с тиолами, таких как глутатион и цистеин, и с белками сыворотки крови). Дисульфидные метаболиты каптоприла не активны, но есть некоторые *in vivo* доказательства преобразования этих метаболитов в активную форму. Это объясняет отсутствие для каптоприла корреляции «эффект – концентрация» и длительность его гипотензивного эффекта (дольше, чем это можно было ожидать на основе фармакокинетики), поскольку метаболиты могут превращаться в каптоприл.

Элиминация

Каптоприл быстро выводится из организма, в основном в неизмененном виде почками. Основным механизмом выведения является тубулярная секреция, и в меньшей степени, клубочковая фильтрация. Средний общий клиренс составляет 0,8 л/кг/час, средний почечный клиренс - 0,4 л/кг/час.

Метаболизм каптоприла является нелинейным и сложным, период полувыведения не может быть точно определен, но предполагается, что составляет около 1,9 часов.

Лактация

У двенадцати женщин, принимавших препарат перорально по 100 мг 3 раза в день, среднее значение пиковой концентрации каптоприла в молоке составило 4,7 мкг/л и обнаруживалось через 3,8 часа после приема дозы. Основываясь на этих данных, максимальная суточная доза, которую может получить с грудным молоком ребенок, будет составлять меньше 0,002 % от материнской дозы.

Каптоприл может быть выведен из кровообращения путем гемодиализа или перитонеальным диализом. Клиренс гемодиализа составляет 1,33 - 2 мл/с, в зависимости от используемых фильтров. За четыре часа гемодиализа из крови удаляется 30 – 40 % каптоприла, выведение метаболитов происходит менее эффективно.

Дисульфидные метаболиты каптоприла выделяются более медленно через почки. Поскольку эти метаболиты в организме восстанавливаются до каптоприла, то у *пациентов с почечной недостаточностью* возможно его накопление. Накопление метаболитов каптоприла у больных с почечной недостаточностью приводит к развитию более сильного фармакодинамического эффекта и увеличивает продолжительность действия. У таких пациентов доза каптоприла должна быть скорректирована в соответствии с фактическим уровнем почечной недостаточности.

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения / Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia
Тел.: +386 7 331 21 11
Факс: +386 7 332 15 37
Адрес эл. почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь

Представительство Акционерного общества «KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto»
(Республика Словения) в Республике Беларусь

220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 25Г, офис 315

Телефон: 8 740 740 9230

Факс: 8 740 740 9230

Адрес электронной почты: info.by@krka.biz

Республика Армения

Представительство «Крка, д.д., Ново место» в Республике Армения

0001, г. Ереван, ул. Налбандян, д. 106/1 («САЯТ-НОВА» БИЗНЕС-ЦЕНТР), офис 103

Тел.: + 374 11 560011

Адрес эл. почты: info.am@krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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