

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ
«НИЖЕГОРОДСКИЙ ОБЛАСТНОЙ ЦЕНТР ПО КОНТРОЛЮ
КАЧЕСТВА И СЕРТИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»

603141, г. Н.Новгород,
ул. Геологов, д.6

Телефон (831) 4 66-70-55
e-mail: nockksls@sandy.ru

21.12.2012 № 1638

Еженедельное региональное издание
«Мир фармации и медицины».

Руководителям лечебно-
профилактических учреждений и всем
заинтересованным лицам.

РЦ МБЛС доводит до Вашего сведения следующую информацию:

Письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 20.12.2012 04И-1255/12 «О новых данных по безопасности лекарственного препарата Гоптен»:

«Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения направляет специалистам в области здравоохранения письмо ООО «Эбботт Лэбораториз», Россия, в связи с изменением информации по безопасности лекарственного препарата Гоптен (международное непатентованное название - трандолаприл), капсулы 2 мг, производства Эбботт ГмбХ и Ко.КГ, Германия (регистрационное удостоверение - П N015212/01-2003 от 17.07.2008, владелец регистрационного удостоверения «Эбботт ГмбХ и Ко.КГ», Германия)»

Приложение: на 8 л. в 1 экз.

Информацию можно найти в интернете на сайте по адресу: www.npr52.ru.

Директор центра

И.В.Спицкая



ООО «Эбботт Лэбораториз»
Российская Федерация 125171,
г. Москва, Ленинградское
шоссе 16, строение 1
Бизнес центр «Метрополис»

Тел.: +7 (495) 258 42 80
Факс: +7 (495) 258 42 81

Специалистам здравоохранения

Дата: 12 декабря 2012 г.

Re: Изменения информации по безопасности препарата Гоптен® (Трандолаприл), капсулы 2 мг.

Уважаемые специалисты здравоохранения!

Компания ООО «Эбботт Лэбораториз» свидетельствует вам свое почтение и информирует о новых данных по безопасности препарата Гоптен® (Трандолаприл), капсулы 2 мг на основании обновленной краткой международной характеристики препарата (CCDS03300112) от 11 января 2012 г, а так же на основании изменений, утвержденных Министерством Здравоохранения Российской Федерации (решение о государственной регистрации №423989-20-2/1869 от 04.10.2012) и запроса Министерства Здравоохранения Российской Федерации №20-2-423989/з-9390 от 28.09.2012.

Изменения затрагивают следующие разделы инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения (новые данные выделены *полужирным курсивным шрифтом*):

Показания к применению

- Эссенциальная гипертензия.
- *Хроническая* сердечная недостаточность (вторичная профилактика после перенесенного инфаркта миокарда с уменьшением фракции выброса левого желудочка $\leq 35\%$ *независимо от наличия симптомов сердечной недостаточности и/или ишемии* на третьи сутки после его развития).

Способ применения и дозы

Для обеспечения нижеприведенного режима дозирования можно применять препарат Гоптен® в другой лекарственной форме: капсулы по 0,5 мг.

Артериальная гипертензия

Поддерживающая доза составляет 1-4 мг 1 раз в сутки.

Дисфункция левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда

При возникновении артериальной гипотензии сопутствующую терапию вазодилататорами, включая нитраты и диуретики, *следует пересмотреть и, по возможности, снизить их дозировку.* Дозировку препарата Гоптен® следует уменьшать только в случае, *если предыдущие меры* оказались неэффективны или невозможны.

Пожилые пациенты

У пациентов пожилого возраста применяются те же дозировки препарата Гоптен®, что и у пациентов молодого возраста.

Сердечная недостаточность

У пациентов с *артериальной гипертензией* и хронической сердечной недостаточностью без или с нарушением функции почек, после начала лечения ингибиторами АПФ отмечались симптомы артериальной гипотензии.



Противопоказания

Повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ, повышенная чувствительность к другим ингибиторам АПФ, ангионевротический отек, в том числе связанный с предшествующим лечением ингибиторами АПФ, наследственный/идиопатический ангионевротический отек, аортальный стеноз или обструкция выносящего тракта левого желудочка, беременность, период грудного вскармливания, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), а также дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Особые указания

Нарушение функции печени

Трандолаприл - это пролекарство, которое превращается в активную форму в печени, поэтому необходимо соблюдать особую осторожность у больных с нарушением ее функции. Такие пациенты должны находиться под тщательным наблюдением.

Артериальная гипотензия

У больных с неосложненной артериальной гипертензией после приема первой дозы препарата Гоптен[®], а также после ее увеличения отмечали развитие артериальной гипотензии, сопровождавшейся клиническими симптомами. Риск артериальной гипотензии более высок у больных с гиповолемией и гипонатриемией, развившимися в результате длительной диуретической терапии, ограничения потребления поваренной соли, диализа, диареи или рвоты. У таких больных перед началом терапии препаратом Гоптен[®] следует прекратить терапию диуретиками и восполнить объем циркулирующей крови и/или содержание натрия.

Агранулоцитоз/подавление функции костного мозга

При лечении ингибиторами АПФ описаны случаи агранулоцитоза и подавления функции костного мозга. Эти нежелательные явления чаще встречаются у больных с нарушением функции почек, особенно с диффузными заболеваниями соединительной ткани. У таких пациентов (например, с системной красной волчанкой или системной склеродермией) целесообразно регулярно контролировать число лейкоцитов в крови и концентрацию белка в моче, особенно при нарушении функции почек и лечении глюкокортикостероидами и антимаетаболитами.

Ангионевротический отек

Препарат Гоптен[®] может вызвать ангионевротический отек лица, конечностей, языка, глотки и/или гортани. Ангионевротический отек при приеме ингибиторов АПФ наиболее часто встречается у пациентов негроидной расы.

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, наблюдался ангионевротический отек кишечника. Он может быть заподозрен у пациентов, принимающих препарат Гоптен[®], с болью в животе (как с тошнотой и рвотой, так и без).

Нарушение функции почек

Пациентам с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин может потребоваться снижение дозы препарата Гоптен[®], функцию почек следует тщательно мониторировать.

Кашель

При применении ингибиторов АПФ может возникнуть сухой непродуктивный кашель, исчезающий после отмены терапии.



Десенсибилизация

При проведении десенсибилизации организма к ядам перепончатокрылых у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, возможно развитие анафилактических реакций (в некоторых случаях — жизнеугрожающих).

ЛПНП-аферез

При проведении ЛПНП-афереза у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, наблюдалось развитие жизнеугрожающих анафилактических реакций.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) могут снижать действие трандолаприла, впрочем как и остальных гипотензивных средств. Поэтому при назначении или отмене НПВП у больных, принимающих трандолаприл, необходим тщательный контроль АД.

Аллопуринол, цитостатики, иммунодепрессивные средства и системные глюкокортикостероиды или прокаинамид могут повысить риск развития лейкопении при лечении ингибиторами АПФ.

Антациды могут понизить биодоступность ингибиторов АПФ.

Антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ может быть снижен при совместном применении с симпатомиметиками. Необходимо тщательное наблюдение за пациентами.

Совместный прием с нейролептиками и трициклическими антидепрессантами, также как и с другими гипотензивными средствами, повышает риск ортостатической гипотензии.

При совместном приеме ингибиторов АПФ и инъекционных препаратов золота (ауротиомалат натрия) в редких случаях отмечались нитратоподобные реакции («приливы» крови к коже лица, тошнота, рвота и снижение АД).

Клинически значимых признаков взаимодействия трандолаприла с тромболитиками, ацетилсалициловой кислотой (в качестве антиагрегантного средства), бета-адреноблокаторами, блокаторами «медленных» кальциевых каналов, нитратами, антикоагулянтами или дигоксином у больных с левожелудочковой недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда, не отмечалось.

Клинически значимых признаков взаимодействия трандолаприла с циметидином не было выявлено.

Беременность и период лактации

Беременность

Препарат Гоптен® противопоказан при беременности.

Сведения о тератогенных эффектах ингибиторов АПФ в I триместре беременности отсутствуют, однако полностью исключить такую возможность нельзя. У пациенток, планирующих беременность, следует назначить гипотензивные препараты, для которых безопасность применения во время беременности была доказана, за исключением тех случаев, когда применение ингибиторов АПФ необходимо. Если беременность наступает в процессе приема ингибитора АПФ, его необходимо немедленно отменить и назначить альтернативную терапию.



Известно, что при применении ингибиторов АПФ во II и III триместре беременности возможно фетотоксическое действие (нарушение функции почек, маловодие, замедление оссификации костей черепа) и токсическое действие (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия) на новорожденного ребенка. В случае применения препарата Гоптен® начиная со II триместра беременности, рекомендована ультразвуковая оценка функции почек плода и состояния черепа. Новорожденные, матери которых во время беременности принимали ингибиторы АПФ, должны находиться под наблюдением врача для исключения артериальной гипотензии.

Период грудного вскармливания

Данных о проникновении трандолаприла в грудное молоко нет. Препарат Гоптен® противопоказан в период грудного вскармливания. Предпочтительнее для данной группы пациенток назначать препараты с доказанным профилем безопасности, особенно при кормлении новорожденных и недоношенных детей.

Побочное действие

В таблице представлены побочные эффекты, которые наблюдались в клинических исследованиях трандолаприла у пациентов с артериальной гипертензией (легкой и средней степени тяжести). Все реакции распределены по системам органов и частоте развития (часто $\geq 1/100$, $< 1/10$; нечасто $\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Со стороны нервной системы:

часто: головная боль, головокружение

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

нечасто: ощущение сердцебиения, выраженное снижение АД

Со стороны дыхательной системы:

часто: кашель

Со стороны системы пищеварения:

нечасто: тошнота

Со стороны кожи и подкожных тканей:

нечасто: кожный зуд

Прочие:

часто: астения

нечасто: слабость

В клинических исследованиях у пациентов с уменьшением фракции выброса левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда, принимавших трандолаприл, часто наблюдались: головокружение, выраженное снижение АД и кашель.

Ниже представлены побочные эффекты, наблюдавшиеся в клинических исследованиях у пациентов с артериальной гипертензией или после перенесенного инфаркта миокарда, принимавших трандолаприл. Все реакции распределены по системам органов и частоте развития (часто $\geq 1/100$, $< 1/10$; нечасто $\geq 1/1000$, $< 1/100$, редко $\geq 1/10000$, $< 1/1000$).

Инфекции и инвазии:

нечасто: инфекции верхних дыхательных путей

редко: инфекции мочевыводящих путей, бронхит, фарингит.

Со стороны крови и лимфатической системы:



редко: лейкопения, анемия, отклонения норм содержания лейкоцитов и тромбоцитов

Со стороны иммунной системы:

редко: реакции гиперчувствительности

Со стороны обмена веществ и питания:

редко: гипергликемия, гипонатриемия, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, гиперурикемия, подагра, анорексия, повышение аппетита, ферментативная дисфункция

Со стороны нервной системы:

нечасто: бессонница, сонливость, снижение либидо

редко: галлюцинации, депрессия, нарушения сна, тревожность, ажитация, апатия, нарушение мозгового кровообращения, обморок, мышечные судороги, парестезия, мигрень (с аурой и без), нарушение вкуса.

Со стороны органов чувств:

нечасто: головокружение

редко: блефарит, отек слизистой оболочки глаза, нарушения зрения, заболевания глаз, шум в ушах

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

нечасто: «приливы» крови к коже лица

редко: инфаркт миокарда, ишемия миокарда, стенокардия, сердечная недостаточность, желудочковая тахикардия, тахикардия, брадикардия, артериальная гипертензия, ангиопатия, ортостатическая гипотензия, периферические сосудистые нарушения, варикозное расширение вен

Со стороны органов дыхания:

нечасто: воспаление верхних дыхательных путей, заложенность верхних дыхательных путей

редко: диспноэ, носовое кровотечение, фарингит, боль в ротоглотке, влажный кашель, нарушения дыхания

Со стороны системы пищеварения:

нечасто: диарея, запор, желудочно-кишечные нарушения

редко: гастрит, боль в животе, рвота (в том числе кровавая), диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта, метеоризм, гепатит, гипербилирубинемия.

Со стороны кожи и подкожных тканей:

нечасто: кожная сыпь

редко: ангионевротический отек, псориаз, гипергидроз, экзема, акне, сухость кожи, заболевания кожи.

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани:

нечасто: боль в спине и конечностях, спазмы мышц

редко: артралгия, боль в костях, остеоартрит

Со стороны мочеполовой системы:

нечасто: эректильная дисфункция

редко: почечная недостаточность, азотемия, полиурия, поллажурия

Врожденные, наследственные и генетические нарушения:

редко: врожденный порок развития артерий, ихтиоз

Прочие:

нечасто: боль в грудной клетке, периферический отек, нарушение самочувствия

редко: отек, повышенная утомляемость, травмы (в том числе ушибы, переломы)



Далее представлены побочные эффекты, зарегистрированные при постмаркетинговом применении трандалоприла, по системам органов:

Со стороны крови и лимфатической системы:	Агранулоцитоз, панцитопения, гиперкалиемия
Со стороны нервной системы:	Транзиторная ишемическая атака, кровоизлияние в мозг, нарушения равновесия
Со стороны сердечно-сосудистой системы:	Атриовентрикулярная блокада, остановка сердца, аритмия
Со стороны системы дыхания:	Бронхоспазм
Со стороны системы пищеварения:	Кишечная непроходимость , панкреатит, желтуха
Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани	Миалгия
Со стороны кожи и подкожных тканей	Алоpecia, крапивница , синдром Стивенс-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз
Прочие	Лихорадка
Лабораторные показатели	Повышение концентрации в крови креатинина, щелочной фосфатазы , азота мочевины, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) . Отклонения от нормы показателей ЭКГ, лабораторных и функциональных проб печени. Снижение числа тромбоцитов , гемоглобина, гематокрита. Повышение активности трансаминаз: АЛТ (аланинаминотрансферазы) и АСТ (аспартатаминотрансферазы).

Побочные эффекты, относящиеся ко всем ингибиторам АПФ, перечислены ниже:

Со стороны крови и лимфатической системы	Гемолитическая анемия
Со стороны нервной системы	Спутанность сознания



Со стороны органов чувств	<i>Затуманенность зрения</i>
Со стороны системы дыхания	<i>Синусит, ринит, глоссит</i>
Со стороны системы пищеварения	<i>Ангионевротический отек кишечника</i>
Со стороны кожи и подкожных тканей	<i>Эритема мультиформная, псориазоподобный дерматит</i>

Передозировка

Лечение: *симптоматическая и поддерживающая терапия, включая промывание желудка и кишечника, прием активированного угля.*

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Получены данные, показывающие уменьшение гипертрофии миокарда вместе с улучшением диастолической функции и *повышение эластичности артерий у пациентов под действием трандолаприла.*

При длительном лечении препаратом Гоптен® значительно снижается общая сердечно-сосудистая смертность, риск внезапной смерти и частота развития тяжелой или резистентной к лечению сердечной недостаточности.

Фармакокинетика

Абсолютная биодоступность около 10 %. Время достижения максимальной концентрации (С_{max}) трандолаприла в плазме крови около 1 ч.

Трандолаприл гидролизуеться до активного *диацидного метаболита* трандолаприлата. *Время достижения С_{max} трандолаприлата в плазме крови составляет 3-8 ч.*

Связь трандолаприла с белками плазмы крови около 80 % и не зависит от концентрации. *Объем распределения (V_d) трандолаприла около 18 л.*

С_{max} и AUC (площадь под кривой «концентрация-время») не зависят от приема пищи. Абсолютная биодоступность трандолаприлата при приеме трандолаприла составляет около 13%. Связь с белками крови трандолаприлата зависит от концентрации и варьирует от 65% при концентрации 1000 нг/мл до 94 % при концентрации 0,1 нг/мл. При равновесном состоянии концентрации эффективный T_{1/2} трандолаприлата вместе с небольшой частью принятого препарата варьирует между 15 ч и 23 ч, что, вероятно, отражает связывание с плазменным и тканевым АПФ. 9-14% дозы трандолаприла выводится в виде трандолаприлата почками. После приема меченного трандолаприла внутрь 33% выводилось через почки и 66% через кишечник, в незначительном количестве выводится в неизменном виде через почки (менее 0,5 %).

Почечный клиренс трандолаприлата *варьирует от 0,15 до 4 л/ч* в зависимости от дозы.

Фармакокинетика трандолаприла не изучалась у детей до 18 лет.

Концентрация трандолаприла в плазме крови увеличивается у пожилых пациентов (старше 65 лет). Однако плазменная концентрация трандолаприлата и его АПФ-ингибирующая активность у пациентов с артериальной гипертензией пожилого и молодого возраста сопоставимы.

Не наблюдалось различий в фармакокинетике трандолаприла и трандолаприлата и АПФ-ингибирующей активности у пациентов обоих полов с



ООО «Эбботт Лэбораториз»

Российская Федерация 125171,
г. Москва, Ленинградское
шоссе 16, строение 1
Бизнес центр «Метрополис»

Тел.: +7 (495) 258 42 80
Факс: +7 (495) 258 42 81

артериальной гипертензией.

Почечная недостаточность

По сравнению со здоровыми добровольцами, у пациентов, находящихся на гемодиализе и с клиренсом креатинина (КК) менее 30 мл/мин, плазменные концентрации трандолаприла и трандолаприлата примерно в 2 раза выше, а почечный клиренс снижен приблизительно на 85%.

Печеночная недостаточность

По сравнению со здоровыми добровольцами, у пациентов с алкогольным циррозом печени в начальной или развернутой стадии плазменная концентрация трандолаприла и трандолаприлата повышается в 9 и 2 раза соответственно, но АПФ-ингибирующая активность не изменяется.

В случае возникновения вопросов, касающихся темы данного письма или применения препарата Гоптен® (Трандолаприл), капсулы 2 мг, а так же сообщения о нежелательных явлениях, выявленных у пациентов, получавших препарат Гоптен® (Трандолаприл), капсулы 2 мг, просим вас направлять их в компанию ООО «Эбботт Лэбораториз» по следующему адресу:

125171, г.Москва, Ленинградское шоссе 16а, строение 1,
Бизнес центр «Метрополис»
Телефон: +7 495 258 42 80
Факс: +7 495 258 42 81
Email: pv.russia@abbott.com

Дополнительно, вы можете направлять сообщения о нежелательных явлениях непосредственно в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения по адресу:

109074, г.Москва, Славянская площадь 4, строение 1,
Телефон/Факс: +7 499 578 01 31
Email: pharm@roszdravnadzor.ru

С уважением,
Алексей Ряхин

Менеджер по фармаконадзору
Регуляторный отдел, ООО "Эбботт Лэбораториз"

