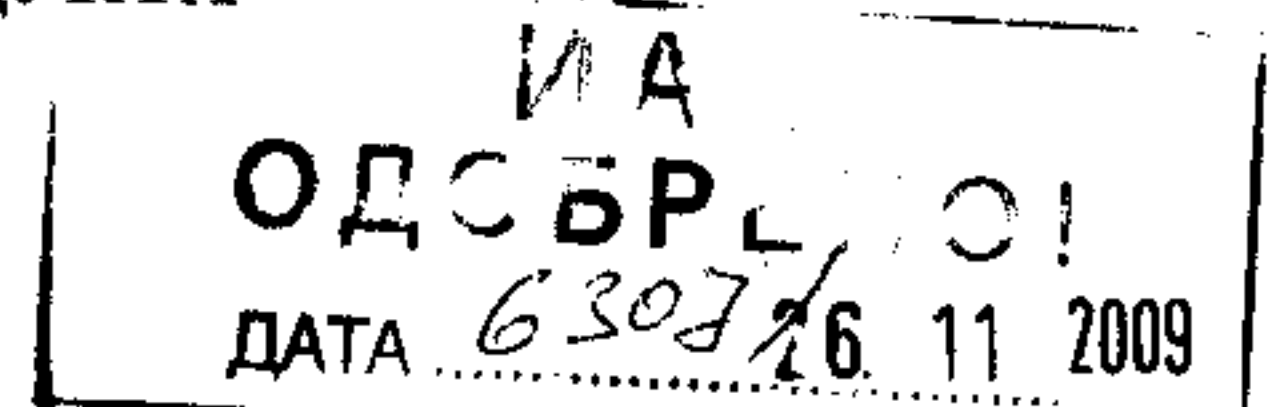


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



67-2009 0291/22.06.09

1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

МОНОТЕНС 10 mg таблетки
MONOTENS 10 mg tablets
МОНОТЕНС 20 mg таблетки
MONOTENS 20 mg tablets

2 КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

10 mg таблетки:

Всяка таблетка съдържа 10 mg фозиноприл натрий (fosinopril sodium)

Помощни вещества: лактоза монохидрат 118 mg.

20 mg таблетки:

Всяка таблетка съдържа 20 mg фозиноприл натрий (fosinopril sodium)

Помощни вещества: лактоза монохидрат 108 mg.

За пълния списък на помощните вещества виж б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

10 mg таблетки:

Бели до почти бели кръгли таблетки, шамповани с надпис "FL10". Диаметър 8 mm.

20 mg таблетки:

Бели до почти бели кръгли таблетки, шамповани с надпис "FL20". Диаметър 8 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на хипертония.

Лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Фозиноприл натрий се приема перорално, веднъж дневно. Както всички лекарствени продукти, които се приемат веднъж дневно, трябва да се приема приблизително по едно и също време всеки ден. Абсорбцията на фозиноприл натрий не се повлиява от храната.

Дозата се определя индивидуално в зависимост от профила на пациента и повлияването на кръвното налягане (виж т. 4.4).

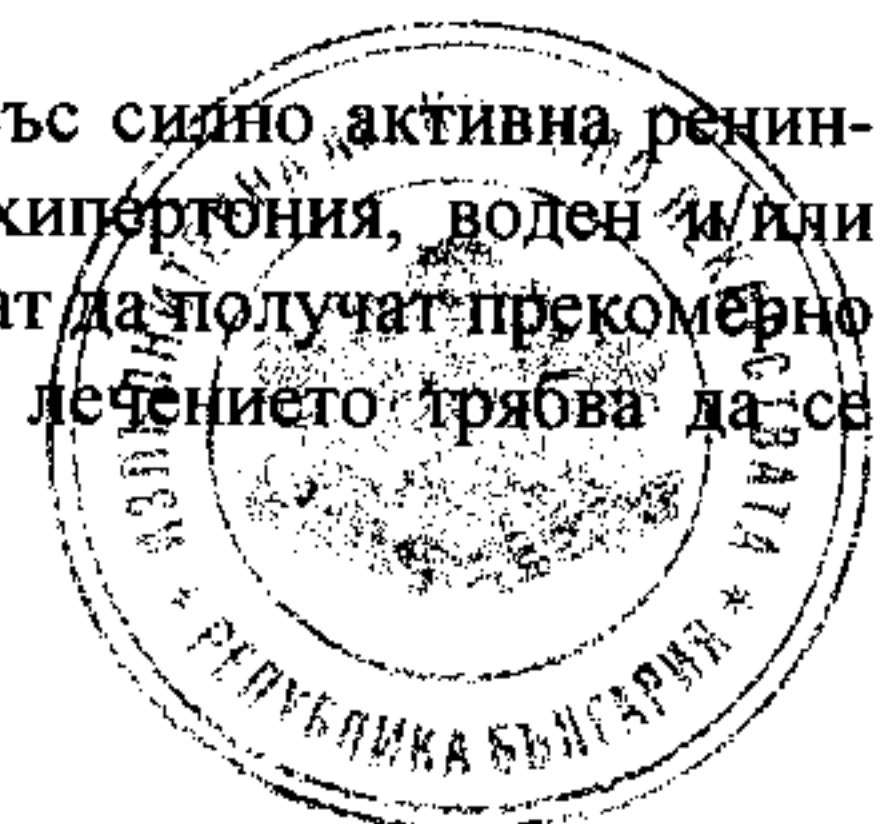
Хипертония

Фозиноприл натрий може да се използва като монотерапия или в комбинация с други класове антихипертензивни лекарствени продукти.

Пациенти с високо кръвно налягане, които не са лекувани с диуретици:

Начална доза

Препоръчителната начална доза е 10 mg веднъж дневно. Пациенти със силно активна ренин-ангиотензин-алдостеронова система (по-специално реноваскуларна хипертония, воден или соли недостиг, сърдечна декомпенсация или тежка хипертония) могат да получат прекомерно понижаване на кръвното налягане след първата доза. Началото на лечението трябва да се провежда под лекарски контрол.



Поддържаща доза

Обичайната дневна доза е от 10 mg до максимум 40 mg, приета в един прием. Като цяло, ако желаният терапевтичен ефект не може да се постигне в рамките на 3-4 седмици с определена доза, дозата може да увеличи.

Пациенти с хипертония, лекувани едновременно с диуретици

Симптоматична хипертония може да се появи след започване на терапия с фозиноприл натрий. Това е по-вероятно да се случи при пациенти, които по същото време са лекувани с диуретици. Поради това е препоръчително по-голямо внимание, тъй като при тези пациенти може да има воден и/или солеви недостиг. Ако е възможно, приемът на диуретици трябва да се прекрати 2 до 3 дена преди да се започне терапия с фозиноприл натрий. При пациенти с хипертония, при които приемът на диуретици не може да бъде прекратен, терапията с фозиноприл натрий трябва да започне с доза от 10 mg. Бъбречната функция и серумния калий трябва да бъдат наблюдавани. Последващото дозиране на фозиноприл натрий трябва да бъде определено в зависимост от повлияването върху кръвното налягане. Ако се налага, лечението с диуретици може да се възобнови (виж т. 4.4 и 4.5). Когато лечението започне при пациенти, които вече приемат диуретици, препоръчително е лечението с фозиноприл натрий да започне под лекарски контрол за няколко часа и до стабилизиране на кръвното налягане.

Сърдечна недостатъчност

При пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност, фозиноприл натрий трябва да се използва като допълнителна терапия към диуретици и, ако е подходящо, дигиталисови продукти. Препоръчителната начална доза е 10 mg веднъж дневно, приета под стриктен лекарски контрол. Ако начална доза се понася добре, пациентите трябва да се титрират до доза от 40 mg веднъж дневно, в зависимост от клиничния отговор. Появата на хипотония след началната доза не трябва да изключва възможността за внимателно титриране на дозата на фозиноприл натрий, следвайки ефективно овладяване на хипотонията.

При пациенти с висок риск от симптоматична хипотония, т.е. пациенти със загуба на сол, с или без хипонатриемия, пациенти с хиповолемия или пациенти, подложени на силна терапия с диуретици, тези състояния трябва да се коригират, по възможност преди започване на терапията с фозиноприл натрий. Лекуващият лекар може да реши да даде начална доза от 5 mg за да определи хипотензивния ефект при високо рискови пациенти. В последствие дозата трябва да се коригира до постигане на оптимален клиничен отговор. Бъбречната функция и серумния калий трябва да бъдат наблюдавани (виж т. 4.4).

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Препоръчва се начална доза от 10 mg / ден, като е необходимо по-голямо внимание, особено при стойност на гломерулната филтрация (GFR / Glomerular filtration rate) по-ниска от 10 ml/min.

Пациенти с нарушена чернодробна функция

Препоръчва се начална доза от 10 mg / ден, като е необходимо по-голямо внимание. Въпреки че скоростта на хидролиза може да бъде забавена, степента на хидролиза не е значително редуцирана при пациенти с чернодробно увреждане. В тази група пациенти, има данни за редуциран чернодробен клирънс на фозиноприлат с компенсаторно увеличение на бъбречната екскреция.

Деца и юноши (< 18 години)

Ефекасността и безопасността на употребата при деца и юноши не е напълно проучена. Поради това не се препоръчва употреба при деца и юноши.

Пациенти в напреднала възраст

Не се налага редукция на дозата при пациенти с клинично нормална бъбречна и чернодробна



функция, тъй като не са открити никакви значителни различия във фармакокинетичните параметри или антихипертензивния ефект на фозиноприл в сравнение с по-млади индивиди.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към фозиноприл натрий, някое от помощните вещества или други ACE инхибитори;
- Пациенти с ангиоедем, свързан с предшестваща терапия с ACE инхибитори;
- Пациенти с наследствен или идиопатичен ангионевротичен едем;
- Второ и трето тримесечие от бремеността (виж т. 4.4 и 4.6)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Симптоматична хипотония

Симптоматичната хипотония се наблюдава рядко при хипертензивни пациенти без усложнения. При хипертензивни пациенти, приемащи фозиноприл натрий, хипотония е по-вероятно да се появи ако пациентът има воден недостиг например от терапия с диуретици, диета с ограничаване на солта, диализа, диария или повръщане, или има тежка ренин-зависима хипертония (виж т. 4.5 и 4.8). При пациенти със сърдечна недостатъчност, с или без свързана бъбречна недостатъчност, е наблюдавана симптоматична хипотония. Това е по-вероятно да се появи при тези пациенти с по-висока степен на сърдечна недостатъчност, като резултат от употребата на високи дози бримкови диуретици, хипонатриемия или нарушение на бъбречната функция.

При пациенти с повишен риск от симптоматична хипотония, началото на терапията и регулирането на дозата трябва да стриктно да се наблюдава. Същото се отнася и за пациенти с исхемично сърце или церебралносъдово заболяване, при които прекомерно понижаване на кръвното налягане може да доведе до миокарден инфаркт или церебралносъдов инцидент. Ако се появи хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение и ако е необходимо да получи интравенозна инфузия от натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) разтвор.

Преходни хипотензивни епизоди не са противопоказание за следващи дози, които обикновено могат да се приемат без затруднения след като веднъж кръвното налягане на пациента е стабилизирано.

При някои пациенти със сърдечна недостатъчност, които имат нормално или ниско кръвно налягане, може да се получи допълнително понижаване на систематичното кръвно налягане при употребата на фозиноприл натрий. Този ефект е очакван и обикновено не е причина за прекратяване на лечението. Ако хипотонията стане симптоматична, може да се наложи редукция на дозата или прекратяване на приема на фозиноприл натрий.

Стеноза на аортата или на митралната клапа / хипертрофична кардиомиопатия

Както и другите ACE инхибитори, фозиноприл натрий трябва да се прилага с внимание при пациенти със стеноза на митралната клапа и обструкция в изхода на левия вентрикул като стеноза на аортата или хипертрофична кардиомиопатия.

Увредена бъбречна функция

В случаите на бъбречно увреждане, не се налага промяна на началната доза на фозиноприл натрий. Рутинното наблюдение на калия и креатинина е част от нормалните медицински грижи за тези пациенти.

При пациенти със сърдечна недостатъчност, хипотонията, следваща началото на терапията с ACE инхибитори, може да доведе до по-нататъшни увреждания на бъбречната функция. Остра бъбречна недостатъчност, обикновено обратима, е съобщавана в такива ситуации.

При някои пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или със стеноза на артерията към единствен бъбрек, които са лекувани с ACE инхибитори, може да се наблюдава



повишаване на кръвната урея и серумния креатинин, които обикновено са обратими след прекратяване на терапията. Това е особено вероятно при пациенти с бъбречна недостатъчност. Ако реноваскуларна хипертония също е налична, съществува повишен риск от остра хипотония и бъбречна недостатъчност. При тези пациенти, лечението трябва да започне под стриктен лекарски контрол, с ниски дози и внимателно титриране на дозата. Тъй като лечението с диуретици може да е фактор, допринасящ към тези състояния, приемът им трябва да бъде прекратен и бъбречната функция да бъде наблюдавана през първите седмици от лечението с фозиноприл натрий.

Някои хипертензивни пациенти с непроявено, съществуващо бъбречно-васкуларно заболяване са развили повишение на кръвната урея и серумния креатинин, обикновено незначително и преходно, особено когато фозиноприл натрий е приеман едновременно с диуретик. Това е по-вероятно да се получи при пациенти със съществуващо бъбречно увреждане. Може да се наложи редукция на дозата и/или прекратяване на приема на диуретици и/или АСЕ инхибитора.

Протеинурия

При пациенти със съществуващо бъбречно увреждане, в редки случаи може да се наблюдава протеинурия. При клинично значима протеинурия (по-висока от 1 g/ден) фозиноприл трябва да се използва само след много критична оценка на съотношението риск/полза и при редовно наблюдение на клиничните и лабораторни химични параметри.

Свърхчувствителност / Ангиоедем

Ангиоедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса, е докладван рядко при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително фозиноприл натрий. Това може да се появи по всяко време на терапията. В тези случаи, приемът на фозиноприл натрий трябва незабавно да се прекрати и да се предприеме подходящо лечение и наблюдение за да се осигури пълно отшумяване на симптомите преди изписване на пациента. Дори и при случаи, когато има само подуване на езика, без затруднение в дишането, може да се наложи по-продължително наблюдение на пациентите, тъй като лечението с антихистамини и кортикостероиди може да се окаже недостатъчно.

Много рядко, фатален край е докладван поради ангиоедем, свързан с едем на ларинкса или езика. Пациенти, при които е засегнат езика, глотиса или ларинкса, е по-вероятно да получат обструкция на дихателните пътища, особено тези с анамнеза за операция на дихателните пътища. В тези случаи трябва да се приложи спешна терапия. Тя може да включва прилагането на адреналин и/или овладяването на дихателните пътища на пациента. Пациентите трябва да са под непосредствен лекарски контрол до пълно и трайно отшумяване на симптомите.

АСЕ инхибиторите причиняват повече случаи на ангиоедем при чернокожи пациенти отколкото при останалите.

Пациенти, които са имали ангиоедем, несвързан с терапия с АСЕ инхибитор, може да са с повишен риск от ангиоедем докато приемат АСЕ инхибитор (виж 4.3 Противопоказания).

Анафилактични реакции при пациенти на хемодиализа

Анафилактични реакции са докладвани при пациенти на хемодиализа с високо пропускливи диализни мембрани (напр. AN 69) и едновременно лекувани с АСЕ инхибитори. При тези пациенти трябва да се обсъди използването на различен вид диализни мембрани или различен клас антихипертензивни средства.

Анафилактични реакции по време на LDL афореза

Рядко, при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори по време на LDL афореза с абсорбция на декстран сулфат, се получават животозастрашаващи анафилактични реакции. Тези реакции са били избегнати чрез временно спиране на терапията с АСЕ инхибитори преди всяка афореза.



Десенсибилизация

Пациенти, приемащи АСЕ инхибитори по време на лечение за намаляване на чувствителността (напр. хименоптера венон) получават продължителни анафилактични реакции. При същите пациенти, тези реакции са били избегнати като приемът на АСЕ инхибитори е бил временно прекратен, но са се появили отново при невнимателното приемане отново на лекарствения продукт.

Чернодробно увреждане

Високо ниво на плазмената концентрация на фозиноприл натрий може да се наблюдава при пациенти с нарушена чернодробна функция. Много рядко, АСЕ инхибиторите се свързват със синдром, който започва с холестатичната жълтеница или хепатит и прераства в остра некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е проучен. Пациенти, приемащи фозиноприл натрий, които развиват жълтеница или показват увеличение на чернодробните ензими трябва да прекратят лечението с фозиноприл натрий и да получат подходящо последващо лечение.

Неутропения / Агранулоцитоза

Неутропения/ агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия са докладвани при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори. При пациенти с нормална бъбречна функция и без други усложняващи фактори, неутропения се наблюдава рядко. Неутропенията и агранулоцитозата са обратими след прекратяване на приема на АСЕ инхибиторите.

Фозиноприл натрий трябва да се прилага с изключително внимание при пациенти с колаген-васкуларно заболяване, имunosупресорна терапия, лечение с алопуринол или прокаинамид, или комбинация от тези усложняващи фактори, особено ако е на лице съществуващо увреждане на бъбречната функция. Някои от тези пациенти развиват сериозни инфекции, които в някои случаи не се повлияват от интензивна антибиотична терапия. Ако фозиноприл натрий е използван при такива пациенти, се препоръчва периодично наблюдение на броя на белите кръвни клетки, както и пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщават за всеки знак за инфекция.

Раса

Както и при другите АСЕ инхибитори, фозиноприл натрий може да бъде по-малко ефективен в понижаването на кръвното налягане при чернокожи пациенти в сравнение с пациентите от останалите раси, което най-вероятно се дължи на по-широко разпространение на нискорениновите състояния сред чернокожата хипертензивна популация.

Кашлица

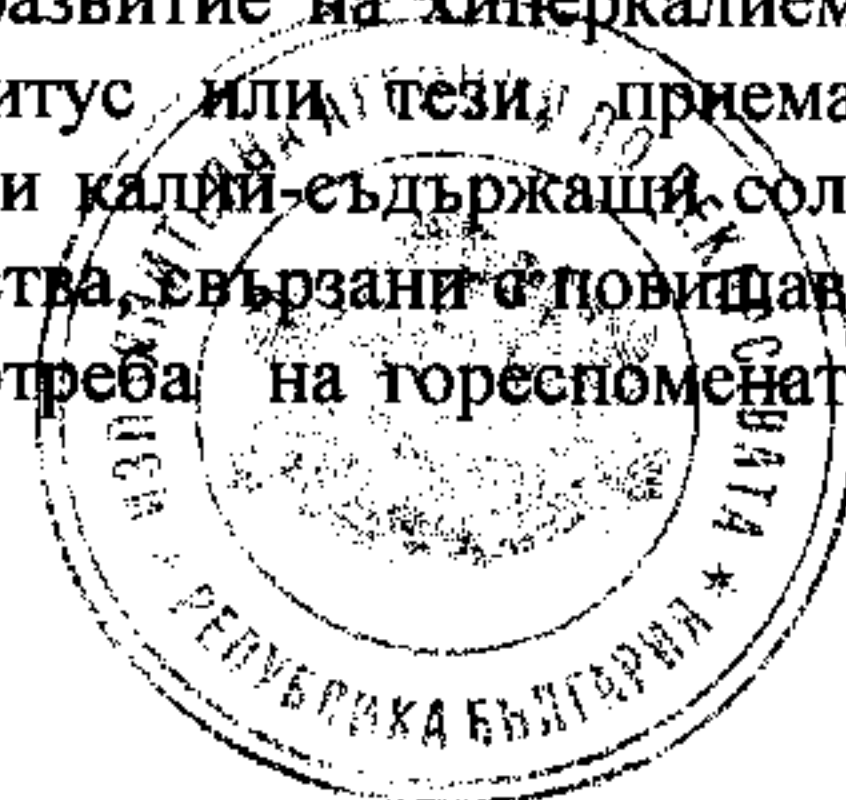
По време на лечението с АСЕ инхибитори е възможно да се наблюдава кашлица. Тя се характеризира като непродуктивна, постоянна и изчезва след прекратяване на лечението. Кашлицата, причинена от АСЕ инхибиторите се определя като част от диференциалната диагноза на кашлицата.

Хирургия / анестезиология

При пациенти, подложени на сериозна хирургична интервенция или по време на анестезия със средства, водещи до хипотония, фозиноприл натрий може да блокира формирането на ангиотензин II следващо компенсаторното бъбречно освобождаване. Ако се появи хипотония и се прецени, че е резултат от този механизъм, тя може да се коригира чрез увеличаване на обема на течностите.

Хиперкалиемия

При някои пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително с фозиноприл натрий, се наблюдава повишаване на серумния калий. Пациенти с риск от развитие на хиперкалиемия, включително тези с бъбречна недостатъчност, с диабет мелитус или тези, приемащи едновременно калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий-съдържащи соли заместители, или тези пациенти приемащи други лекарствени средства, свързани с повишаване на серумния калий (например хепарин). Ако едновременната употреба на гореспоменатите



средства е преценена като подходяща, се препоръчва регулярно наблюдение на серумния калий (виж т. 4.5)

Диабет

При пациенти с диабет, лекувани с перорални антидиабетични средства или инсулин, трябва да се провежда стриктен гликемичен контрол през първия месец от лечението с АСЕ инхибитори (виж т. 4.5).

Литий

Комбинацията от литий и фозиноприл натрий като цяло не се препоръчва (виж т. 4.5).

Бременност

Лечение с АСЕ инхибитори не трябва да се започва по време на бременност. Освен ако не се прецени, че продължаването на лечението с АСЕ инхибитор е крайно наложително, пациенти, планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен безопасен профил за употреба по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да се прекрати веднага и ако е подходящо, да се започне алтернативна терапия (виж т. 4.3 и 4.6).

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Диуретици

Когато се добави диуретик към терапията на пациент, приемащ фозиноприл натрий, антихипертензивния ефект обикновено е кумулативен.

Пациенти, които вече приемат диуретици и особено тези, чиято терапия с диуретици е започнала наскоро е възможно да изпитат прекомерно понижаване на кръвното налягане когато се добави фозиноприл натрий. Вероятността от симптоматична хипотония с фозиноприл натрий може да бъде минимизирана като се прекрати приема на диуретици преди започване на лечението с фозиноприл натрий (виж т. 4.4 и 4.2).

Калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици, калий-съдържащи соли заместители, или други лекарствени средства, свързани с повишаване на серумния калий (например хепарин) (виж т. 4.4 Хиперкалиемия).

Въпреки, че при клиничните проучвания серумния калий обикновено остава в нормалните граници, хиперкалиемия се наблюдава при някои пациенти. Рисковите фактори за развитие на хиперкалиемия включват бъбречна недостатъчност, диабет мелитус и едновременната употреба на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки, калий-съдържащи соли заместители, или други лекарствени средства, свързани с повишаване на серумния калий (например хепарин). Употребата на гореспоменатите средства, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция, може да доведе до значително увеличение на серумния калий.

Ако фозиноприл се приема с калий-освобождаващи диуретици, диуретиците, предизвикващи хипокалиемия могат да бъдат подновени.

Литий

Съобщава се за обратимо увеличаване на концентрацията на серумния литий и токсичност по време на едновременната употреба на литий и АСЕ инхибитори.

Едновременната употреба на тиазидни диуретици може да увеличи риска от литиева токсичност и повиши вече увеличената литиева токсичност с АСЕ инхибитори. Употребата на фозиноприл натрий с литий не се препоръчва, но ако тази комбинация се окаже необходима, нивото на серумния литий трябва внимателно да се наблюдава (виж т. 4.4).



Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВЛП), включително ацетилсалицилова киселина $\geq 3\text{g/ден}$

Продължителния прием на НСПВЛП може да намали антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите. НСПВЛП и АСЕ инхибиторите имат кумулативен ефект върху повишаването на серумния калий и това може да доведе до нарушения на бъбречната функция. Рядко, може да се появи остра бъбречна недостатъчност, особено при пациенти с рискова бъбречна функция като дехидратирани пациенти или тези в напреднала възраст.

Други антихипертензивни лекарствени продукти

Комбинацията с други антихипертензивни средства като бета-блокери, метилдопа, калциеви антагонисти и диуретици, може да усилва антихипертензивния ефект.

Едновременната употреба с глицерилтринитрат или други нитрати или вазодилататори може допълнително да понижи кръвното налягане.

Трициклични антидепресанти / антипсихотици / анестетици

Едновременната употреба на определени анестетични лекарствени продукти, трициклични антидепресанти и антипсихотици и АСЕ инхибитори може допълнително да понижи кръвното налягане (виж т. 4.4).

Симпатомиметици

Симпатомиметици могат да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите.

Антидиабетни лекарствени продукти

Епидемиологични проучвания допускат, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори и антидиабетни лекарствени продукти (инсулини, перорални хипогликемични лекарствени продукти) може да причини повишаване на намаляващия глюкозата в кръвта ефект, с риск от хипогликемия. Този феномен е по-вероятно да се прояви през първите седмици на комбинираното лечение и при пациенти с бъбречно увреждане.

Ацетилсалицилова киселина, тромболитици, бета-блокери, нитрати

Фозиноприл натрий може да бъде употребяван едновременно с ацетилсалицилова киселина (при кардиологични дози), тромболитици, бета-блокери и/или нитрати.

Имуносупресори, цитостатици, системни кортикостероиди или прокаинамид, алопуринол

Едновременната употреба на фозиноприл натрий с имуносупресорни лекарствени продукти и/или лекарствени продукти, които могат да причинят левкопения, трябва да бъде избягвана.

Алкохол

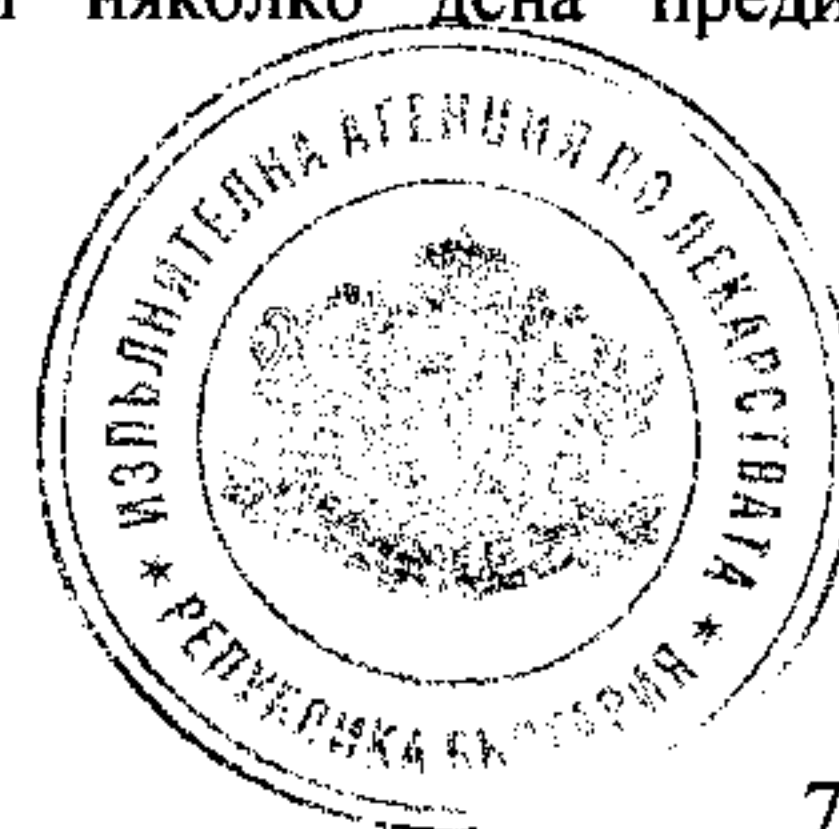
Алкохолът увеличава хипотензивния ефект на фозиноприл натрий.

Антиацидни лекарствени продукти

Антиацидни лекарствени продукти (напр. алуминиев хидроксид, магнезиев хидроксид, симетикон) могат да нарушат абсорбцията на фозиноприл натрий, така че употребата на фозиноприл и антиацидни лекарствени продукти трябва да става поотделно в интервал от поне 2 часа.

Лабораторни тестове

Фозиноприл натрий може да причини фалшиво понижение на нивото на серумния дигоксин в анализ, при който се използва метода на абсорбция с въглен (Kit RIA Digi-Tab® за дигоксин). Препоръчително е да се спре лечението с фозиноприл натрий няколко дена преди извършването на паратироидни тестове.



4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Употребата на ACE инхибитори не се препоръчва през първото тримесечие от бременността (виж т. 4.4). Употребата на ACE инхибитори е противопоказно през второто и третото тримесечие на бременността (виж т. 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните доказателства относно риска от тератогенност в следствие употребата на ACE инхибитори през първото тримесечие на бременността, не са убедителни; въпреки това не трябва да се изключва малко по-висок риск. Освен ако не се прецени, че продължаването на лечението с ACE инхибитор е крайно наложително, пациенти, планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен безопасен профил за употреба по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с ACE инхибитори трябва да се прекрати незабавно; и ако е подходящо, да се започне алтернативна терапия.

Установено е, че терапията с ACE инхибитори през второто и третото тримесечие от бременността причинява фетотоксичност при човека (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (виж т. 5.3).

При експозиция на ACE инхибитори след второто тримесечие на бременността, се препоръчва изследване на бъбречната функция и на черепа с ултразвук.

Новородени, чиито майки са приемали ACE инхибитори трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотония (виж т. 4.3 и 4.4).

Фозиноприлатът, който преминава през плацентата, е бил премахнат от неонаталното кръвообращение чрез перитониална диализа с някои клинични ползи, и теоритично може да бъде премахнат с обменна трансфузия.

Кърмене

Тъй като няма налична информация за употребата на фозиноприл по време на кърмене, фозиноприл не се препоръчва, и е предпочитана алтернативна терапия с по-добре установен безопасен профил по време на кърмене, особено когато се кърми новородено или недоносено бебе.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въпреки, че не се очаква директен ефект на фозиноприл натрий, нежелани реакции като хипотония, замаяност и вертиго може да повлияят върху способността за шофиране и работа с машини.

Такива реакции се наблюдават особено в началото на лечението, при увеличаване на дозата, при смяна на лекарствените продукти и при едновременната употреба с алкохол, в зависимост от индивидуалната податливост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При пациенти, лекувани с фозиноприл натрий, нежеланите реакции са обикновено леки и обратими.

Много чести: >1/10
Чести: >1/100 и <1/10
Нечести: >1/1000 и <1/100
Редки: >1/10 000 и <1/1000
Много редки: <1/10 000, включително изолирани случаи



Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: Преходно намаление на хемоглобина, намаление на хематокрита

Редки: Преходна анемия, еозинофилия, левкопения, лимфаденопатия, неутропения, тромбоцитопения

Много редки: Агранулоцитоза

Нарушения на храненето и метаболизма

Нечести: Намален апетит, подагра, хиперкалиемия

Психични нарушения

Нечести: Депресия, объркване

Увреждания на нервната система

Чести: Замайване, главоболие

Нечести: Церебрален инфаркт, парестезии, сънливост, удар, припадък, промяна на вкуса, тремор, нарушения на съня

Rare: Дисфазия, нарушения на паметта, дезориентация

Увреждания на очите

Нечести: Нарушение на зрението

Увреждания на ушите и лабиринта

Нечести: Болка в ушите, шум в ушите, вертиго

Сърдечни увреждания

Чести: Тахикардия

Нечести: Ангина пекторис, миокарден инфаркт или цереброваскуларен инцидент, сърцебиене, спиране на сърцето, нарушения на ритъма, кондуктивни нарушения

Съдови увреждания

Чести: Хипотония, ортостатична хипотония

Нечести: Хипертония, шок, преходна исхемия

Редки: Прилив на кръв, кръвоизлив, периферно съдово заболяване

Респираторни, гръдни и медиастинални увреждания

Чести: Кашлица

Нечести: Диспнея, ринит, синусит, трахеобронхит

Редки: Бронхоспазъм, епистаксис, ларингит/ дрезгавост, пневмония, пулмонарна конгестия

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Гадене, повръщане, диария

Нечести: Запек, сухота в устата, метеоризъм

Редки: Поражения на устата, панкреатит, подуване на езика, коремна болка, дисфагия

Много редки: ангиоедем на червата, илеус

Хепато-билиарни увреждания

Редки: Хепатит

Много редки: чернодробна недостатъчност

Увреждания на кожата и подкожната тъкан

Чести: Обрив, ангиоедем, дерматит

Нечести: Хиперхидроза, пруритус, уртикария

Редки: Ехимоза



Докладвани са комплексни симптоми, които могат да включват някои от следните: треска, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, позитивни антинуклеарни антитела, повишена стойност на червените кръвни клетки в утайката, еозинофилия и левкоцитоза, обрив, фоточувствителност или други дерматологични прояви могат да се наблюдават.

Увреждания на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: Миалгия

Редки: Артрит

Увреждания на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: Бъбречна недостатъчност, протеинурия

Редки: Нарушения на простата

Много редки: Остра бъбречна недостатъчност

Нарушения на репродуктивната система и гърдите

Нечести: Импотентност

Общи увреждания

Чести: Болка в гърдите (несърдечна), слабост

Нечести: Треска, периферен едем, внезапна смърт, болки в гърдния кош

Редки: Слабост в единия от крайниците

Лабораторни изследвания

Чести: Увеличение на алкалната фосфатаза, повишаване на билирубина, увеличение на LDH, увеличение на трансминазите

Нечести: Увеличаване на телесното тегло, повишаване на кръвната урея, повишаване на серумния креатинин, хиперкалиемия

Редки: Слабо увеличение на нивата на хемоглобина, хипонатриемия

В клинични проучвания, проведени с фозиноприл натрий, разпространението на нежелани реакции не се различава между пациенти в напреднала възраст (> 65 години) и по-младите пациенти.

4.9 Предозиране

Симптомите, свързани с предозиране на ACE инхибитори могат да включват хипотония, циркулаторен шок, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, хипервентилация, тахикардия, сърцебиене, брадикардия, замаяване, тревожност и кашлица.

Препоръчителното лечение при предозиране е интравенозна инфузия на физиологичен разтвор. След като се установи предозиране, пациентите трябва да бъдат под непосредствен лекарски контрол, за предпочитане в интензивно отделение. Серумните електролити и креатинина трябва непрекъснато да се наблюдават.

Ако установяването на предозирането е от скоро, трябва да се предприемат мерки за предотвратяване на абсорбцията, като промивка на стомаха, използване на абсорбенти и натриев сулфат в рамките на 30 минути след предозирането и ускоряване на елиминацията. Ако се наблюдава хипотония, пациентът трябва да се постави в положение като при шок и незабавно да се вливат солеви разтвори и такива за обемно заместване. Трябва да се обмисли лечение с ангиотензин II. Брадикардия или продължителни вагални реакции трябва да се лекуват с атропин. Може да се обмисли и използването на пейсмейкър.

Фозиноприлат не може да се екскретира от тялото чрез диализа.



5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори)

АТС код: С09А А09

Механизъм на действие

Фозиноприл натрий е естерен прекурсор на дълго-действащия АСЕ инхибитор фозиноприлат. След перорален прием, фозиноприл бързо и напълно се метаболизира до активния фозиноприлат. Фозиноприл натрий съдържа фосфининова група, способна да се свързва специфично към активната страна на пептидил дипептидазен ангиотензин-конвертиращия ензим, като предотвратява превръщането на декапептидния ангиотензин I в октапептид, ангиотензин II. Последващата от това редукция нивата на ангиотензин II води до редукция в вазоконстрикцията и намаление в секрецията на алдостерон, което може да причини леко повишаване на серумния калий и загуба на натрий и течности. Обикновено няма промяна в бъбречния кръвоток или степента на гломерулна филтрация.

АСЕ инхибиторите също възпрепятстват разпадането на мощния вазодепресор брадикинин, подпомагащ антихипертензивния ефект; фозиноприл натрий показва терапевтично действие при хипертензивни пациенти с ниски ренинови нива.

При пациенти със сърдечна недостатъчност, се предполага, че благоприятните ефекти на фозиноприл натрий се дължат основно на потискането на ренин-ангиотензин-алдостерон системата; АСЕ инхибирането продуцира намаление на пред- и следнатоварването.

Фармакодинамика

Приемът на фозиноприл натрий при пациенти с хипертония води до понижаване на кръвното налягане както в легнало, така и право положение, без значително увеличаване на скоростта на сърцето.

При хипертония, фозиноприл натрий намалява кръвното налягане в рамките на един час след приема, максималният ефект се наблюдава в рамките на 3-6 часа. С обичайна дневна доза, антихипертензивния ефект продължава за 24 часа. При някои пациенти, получаващи по-ниски дози ефектът може да бъде редуциран в края на интервала между дозите. Ортостатични ефекти и тахикардия се наблюдават рядко, но могат да се появят при пациенти със солени недостиг или хиповолемия (виж т. 4.4). При някои пациенти достигането на оптимално понижаване на кръвното налягане може да изиска 3-4 седмици терапия. Фозиноприл натрий и тиазидни диуретици имат адитивен ефект.

При сърдечна недостатъчност, фозиноприл натрий подобрява симптомите и проявява поносимост и намалява остротата и честотата на хоспитализация поради сърдечна недостатъчност.

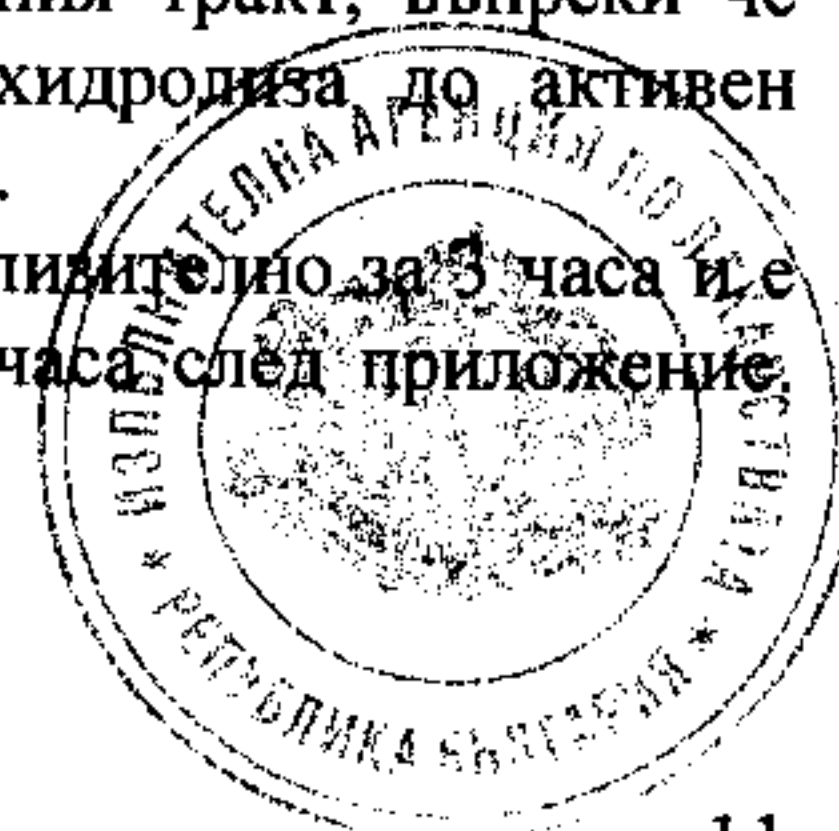
В проучване, в което са участвали 8 пациента с цироза, фозиноприл 20 mg/ден за един месец не е променил чернодробната (аланин трансфераза, гама-глутамил-транспептидаза, тест за галактозен клитънс и тест за антипирин клирънс) или бъбречната функция.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорален прием абсорбцията на фозиноприл е средно между 30% и 40%. Абсорбцията на фозиноприл не се повлиява от наличието на храна в стомашно-чревния тракт, въпреки че степента на абсорбция може да бъде редуцирана. Бърза и пълна хидролиза до активен фозиноприлат се извършва в стомашно чревната лигавица и черния дроб.

Времето за достигане на C_{max} е независимо от дозата и се постига приблизително за 3 часа и е съвместимо с пика на инхибирания отговор на ангиотензин I, 3 до 6 часа след приложение.



След многократни или единични дози, фармакокинетичните параметри (C_{max} , AUC) са право пропорционални на дозата фозиноприл, която е била приета.

Дистрибуция

Фозиноприлат е с високо протеиново съдържание (> 95%), има относително малък обем на разпределение и незначително свързване с клетъчните компоненти на кръвта.

Метаболизъм

Един час след перорален прием на фозиноприл натрий, по-малко от 1% фозиноприл в плазмата остава непроменен; 75% присъства като активния фозиноприлат, 15-20% като фозиноприлат глюкуронид (неактивен), и остатък (~5%) като 4-хидракси метаболит на фозиноприлат (активен).

Елиминиране

След интравенозно приложение, елиминирането на фозиноприл се извършва през черния дроб и бъбреците. При пациенти с хипертония и нормална бъбречна и чернодробна функция, получаващи повторни дози фозиноприл, ефективното $T_{1/2}$ за акумулиране на фозиноприлат се постигаше след средно 11,5 часа. При пациенти със сърдечна недостатъчност, ефективното $T_{1/2}$ беше 14 часа.

Специални групи пациенти

При пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 80 ml/min/1,73 m²), общият клирънс на фозиноприлат е приблизително на половина от този, наблюдаван при пациенти с нормална бъбречна функция, докато не са наблюдавани значителни различия в абсорбцията, бионаличността и свързването на плазмените протеини.

Клирънсът на фозиноприлат не се променя в зависимост от степента на бъбречна недостатъчност; редуцията на бъбречното елиминиране е компенсирана от повишеното хепато-билиарно елиминиране. Наблюдава се слабо повишение в AUC стойностите (по-малко от двойно от нормалните стойности) при пациенти с няколко степени на бъбречна недостатъчност, включително терминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 10 ml/min/1,73 m²).

При пациенти с чернодробна недостатъчност (алкохолизъм или билиарна цироза), хидролизата на фозиноприл натрий не е значително редуцирана, въпреки че степента на хидролиза може да бъде редуцирана; общият клирънс на фозиноприлат е почти наполовина от клирънса, наблюдаван при пациенти с нормална чернодробна функция.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклинични данни не показват специални рискове за човека, въз основа на конвенционални проучвания за безопасност, токсичност на повторните дози, генотоксичност и карциногенен потенциал.

Репродуктивните токсикологични изследвания показват, че фозиноприл няма отрицателни ефекти върху фертилността и репродуктивната способност при плъхове, и не е тератогенен. ACE инхибиторите, като клас, когато се приемат през второто и третото тримесечие на бременността, индуцират нежеланите реакции по време на късното фетално развитие, които водят до фетална смърт и вродени малформации и по-конкретно увреждания на черепа.

Фетотоксичност, забавяне на вътрематочния растеж и PDA (*patent ductus arteriosus*) също са били докладвани. Тези аномалии на развитието се счита, че до някъде се дължат на директното действие на ACE инхибиторите върху ренин-ангиотензин системата на зародиша, и до някъде на исхемия, която е резултат от хипотония на майката и понижение на фето-плацентния кръвоток и снабдяването на зародиша с кислород и храна.

В проучване, в което на женски плъхове е даден фозиноприл преди чифтосването и през бременността, се наблюдава по време на кърменето по-голяма честота на смърт при новородените.

Показано е, че субстанцията преминава през плацентата и се отделя в кърмата.



6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Кроскармелоза натрий
Прежелатирано нишесте
Микрокристална целулоза
Глицеролов дибехенат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Блистери и неотворени контейнери:

2 години

Срок на годност след първо отваряне на контейнера::

100 дни

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Блистери: Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Контейнери (PP): Пазете контейнера плътно затворен.

6.5 Данни за опаковката

Блистери (Al/PVC/PA/Al): 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 и 100 таблетки

Контейнери (PP с капачка от LDPE с десикант): 50, 100, 250 и 500 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.

Praha 7, Jankovcova 1569/2c

Чешка Република

8 НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10 mg: 20090291

20 mg: 20090290



9 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА

10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

