

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Fosinopril-Teva 10 mg tablets
Фозиноприл-Тева 10 mg таблетки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20060786
Разрешение № 9644 / 19. 05. 2010
Одобрение №

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 10 mg фозиноприл натрий (*fosinopril sodium*).
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

Бели до почти бели, кръгли таблетки, с делителна черта от двете страни и с гравирани надписи "F" и "10" на всяка страна от делителната черта от едната страна на таблетката.

Таблетките може да се делят на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хипертония

Лечение на хипертония.

Сърдечна недостатъчност

Лечение на симптоматична сърдечна недостатъчност.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Фозиноприл натрий трябва да се прилага перорално в еднократна дневна доза. Както и всички други лекарствени продукти, които се прилагат веднъж дневно, той трябва да се приема приблизително по едно и също време всеки ден. Абсорбцията на фозиноприл натрий не се влияе от храна.

Обичайната начална доза от 10 mg не е проучвана при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, IV функционален клас по NYHA и при пациенти над 75 годишна възраст, лекувани за сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.4).

Поддържащата доза трябва да бъде индивидуализирана съобразно профила на пациента и отговора по отношение на артериалното налягане (вж. точка 4.4).

20 mg

Таблетките не трябва да се чупят. Има таблетки с по-малка концентрация на активното вещество.

Хипертония

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

Пациенти с хипертония нелекувани с диуретици

Начална доза

Началната препоръчвана доза е 10 mg веднъж дневно. При пациентите със силно активирана ренин-ангиотензин-алдостеронова система (главно реновасална хипертония, водно-електролитен дисбаланс, сърдечна декомпенсация или тежка хипертония) може да се наблюдава рязко спадане на артериалното налягане след началната доза. Лечението трябва да започне под лекарско наблюдение.

Поддържаща доза

Обичайната дневна доза е 10 mg до максимум 40 mg, прилагана веднъж дневно. Като цяло, ако с определена доза желаният терапевтичен ефект не се постигне за период от 3 до 4 седмици, дозата може допълнително да се увеличи.

Пациенти с хипертония лекувани едновременно с диуретици

След започване на лечение с фозиноприл натрий е възможно да се появи симптоматична хипотония. Това е по-вероятно при пациенти, които по същото време се лекуват с диуретици, особено при пациенти със сърдечна недостатъчност, пациенти в старческа възраст (> 75 години) и пациенти с бъбречна дисфункция. Затова при такива пациенти, тъй като те може да са с намален циркулиращ обем или соли, се препоръчва повишено внимание. Ако е възможно диуретикът трябва да се спре 2 - 3 дни преди започване на терапията с фозиноприл натрий. При пациентите с хипертония, при които е невъзможно преустановяване приема на диуретик, терапията с фозиноприл натрий трябва да започне с доза от 10 mg. Трябва да се мониторира бъбречната функция и серумния калий. Следващите дози на фозиноприл натрий трябва да се адаптират съобразно отговорът на артериалното налягане. Ако е необходимо, диуретичната терапия може да бъде продължена (вж. точка 4.4 и 4.5). Когато се започва лечение при пациенти, които вече приемат диуретици, препоръчва се прилагането на фозиноприл натрий да започне под медицинско наблюдение в продължение на няколко часа, до стабилизиране на артериалното налягане.

Сърдечна недостатъчност

При пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност фозиноприл натрий се използва като допълнителна терапия към диуретиците и където е подходящо дигиталисови гликозиди. Препоръчваната начална доза е 10 mg веднъж дневно, прилагана под непосредствен лекарски контрол. Ако началната доза се понася добре от пациента, то тя трябва да се титрира до доза не по-висока от 40 mg веднъж дневно въз основа на клиничния отговор. Появата на хипотония след началната доза не изключва възможността за внимателна титрация на дозата на фозиноприл, следвайки ефективното овладяване на хипотонията.

При пациенти с висок риск от симптоматична хипотония, т.е. пациенти с прекомерна загуба на натриев хлорид с или без хипонатриемия, пациенти с хиповолемия или такива, получаващи мощна диуретична терапия, тези състояния трябва да бъдат коригирани преди започване на терапия с фозиноприл, ако е възможно. Трябва да се мониторира бъбречната функция и серумния калий (вж. т. 4.4).

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Препоръчваната начална доза е 10 mg дневно, макар че при пациенти с гломерулна филтрация под 10 ml/min е необходимо повишено внимание.

Пациенти с увредена чернодробна функция

Препоръчваната начална доза е 10 mg дневно, макар че е необходимо повишено внимание. Въпреки че скоростта на хидролиза може да бъде забавена при пациенти с чернодробно увреждане, степента на хидролиза не намалява осезаемо. В тази група пациенти има

доказателство за редуциран чернодробен клирънс на фозиноприл натрий с компенсаторно увеличаване на бъбречната екскреция.

Употреба при деца и юноши (под 18 годишна възраст)

Използване на лекарствения продукт в тази възрастова група не се препоръчва.

Има ограничен клиничен опит в проучването на употребата на фозиноприл при деца с хипертония на възраст от 6 години и по-големи (вж. точки 5.1, 5.2 и 4.8). Оптималната доза за деца от всички възрасти не е определена. Подходящата доза не е достъпна за деца с тегло под 50 kg.

Употреба при пациенти в старческа възраст

Не се налага намаляване на дозата при пациенти с клинично нормална бъбречна и чернодробна функция, тъй като при сравнение с по-млади пациенти не са установени значими разлики във фармакокинетичните параметри или антихипертензивния ефект на фозиноприл натрий.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към фозиноприл натрий, към някое от помощните вещества или други инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори)
- Анамнеза за ангиоедем асоцииран с предшестваща терапия с АСЕ-инхибитор
- Наследствен или идиопатичен ангионевротичен оток
- Втори и трети триместър от бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Симптоматична хипотония

Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при пациенти с неусложнена хипертония. При пациенти с хипертония, получаващи фозиноприл натрий, е по-вероятно да се развие хипотония, ако пациентът е с намален обем на циркулиращата кръв, напр. вследствие на диуретична терапия, ограничаване приема на натриев хлорид с храната, диализа, диария или повръщане, или е с тежка ренин-зависима хипертония (вж. точки 4.5 и 4.8). При пациенти със сърдечна недостатъчност, с или без придружаваща бъбречна недостатъчност се наблюдава симптоматична хипотония. По-вероятно е тя да възникне при пациенти с по-тежка степен на сърдечна недостатъчност и е свързана с употребата на високи дози бримкови диуретици, хипонатриемия или функционално бъбречно нарушение. При пациенти с повишен риск от симптоматична хипотония, започването на терапия и адаптирането на дозата трябва бъде внимателно контролирано. Подобни съображения трябва да се имат предвид и при пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчно съдова болест, при които прекомерното понижаване на артериалното налягане води до инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент.

Ако се появи хипотония, пациентът трябва да бъде поставен да легне по гръб и ако е необходимо да се приложи интравенозна инфузия от 9 mg/ml (9%) разтвор на натриев хлорид. Преходната хипотония не е противопоказание за следващи дози, които може да се дават без затруднения при повишаване на артериалното налягане след възстановяване на обема.

При някои пациенти със сърдечна недостатъчност с нормално или ниско артериално налягане, при прилагане на фозиноприл натрий е възможно да се прояви допълнително понижаване на артериалното налягане. Този ефект е очакван и обикновено не е причина за прекратяване на лечението. Ако хипотонията стане симптоматична, може да се наложи намаление на дозата или спиране на фозиноприл натрий.

Стеноза на аортната или митралната клапа/хипертрофична кардиомиопатия

Както и при другите АСЕ-инхибитори, фозиноприл натрий трябва да се дава с внимание на пациенти със стеноза на митралната клапа и обструкция на изхода на лява камера, като аортна стеноза или хипертрофична кардиомиопатия.

Нарушена бъбречна функция

В случай на бъбречно увреждане не е необходимо началната доза фозиноприл натрий да бъде коригирана. За тези пациенти, рутинното контролиране на серумния креатинин и калий е част от обичайната медицинска практика.

При пациенти със сърдечна недостатъчност, хипотонията след започване на лечение с АСЕ-инхибитори може да доведе до увреждане на бъбречната функция. В такава ситуация има съобщения за остра бъбречна недостатъчност, обикновено обратима.

При някои пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или със стеноза на артерията на единствен бъбрек, които са лекувани с АСЕ-инхибитори е наблюдавано повишение на кръвната урея и серумния креатинин, обикновено обратими след спиране на лечението. Това е твърде вероятно при пациенти с бъбречна недостатъчност. Ако е налице рено-вазална хипертония, съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност. При тези пациенти лечението трябва да започне под строг медицински контрол с ниски дози и внимателно титриране на дозата. Тъй като лечението с диуретици допринася за горното, то трябва да бъде преустановено и през първите седмици от терапията с фозиноприл да се мониторира бъбречната функция.

Някои пациенти с хипертония без предшестващо изявено бъбречно-съдово заболяване, главно при едновременно приложение на фозиноприл с диуретик, са развили повишаване на кръвната урея и серумния креатинин, които обикновено са слабо изразени и преходни. Това е вероятно да се появи при пациенти с предшестващо бъбречно заболяване. Може да се наложи намаляване на дозата или спиране на лечението с диуретика и/или АСЕ-инхибитора.

Протеинурия

При пациенти с предшестващо бъбречно заболяване, в редки случаи се появява протеинурия. В случаите с клинично значима протеинурия (> 1 g/ дневно), фозиноприл трябва да се прилага само след критична оценка на съотношението полза/риск и системен контрол на клиничните и лабораторно-химични показатели.

Свръхчувствителност/ангиоедем

Рядко при пациенти лекувани с АСЕ-инхибитори, включително и фозиноприл натрий, се съобщава за ангиоедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса. Той може да се появи по всяко време на лечението. В такива случаи, приложението на фозиноприл натрий трябва да се преустанови незабавно и да се предприеме подходящо лечение и мониториране на пациента до пълното изчезване на симптомите преди изписването му. Дори и в тези случаи когато в отока е ангажиран само езика, без респираторен дистрес, пациентите може да се нуждаят от продължително наблюдение, тъй като лечение с антихистамини и кортикостероиди може да не е достатъчно.

Много рядко са докладвани фатални случаи поради ангиоедем придружен от оток на езика и ларинкса. Пациенти с ангажиране на езика, глотиса и ларинкса е вероятно да получат обструкция на дихателните пътища, особено тези с анамнеза за оперативни интервенции на дихателните пътища. В такива случаи незабавно трябва да се предприеме спешно лечение. То може да включва приложението на адреналин и/или осигуряване на проходимост на горните дихателни пътища. Пациентът трябва да бъде под непрекъснат лекарски контрол до пълното и трайно изчезване на симптомите.

АСЕ-инхибиторите по-често предизвикват ангиоедем при пациентите от черната раса, отколкото при останалите раси.

Пациенти с анамнеза за ангиоедем несвързан с приложението на АСЕ-инхибитори са с повишен риск от ангиоедем, докато получават АСЕ-инхибитор (вж. т.4.3 Противопоказания).

Анафилактоидни реакции при пациенти на хемодиализа

Анафилактоидни реакции са съобщавани по-често при пациенти диализирани с високопропускливи мембрани (AN 69) и лекувани едновременно с това с АСЕ-инхибитор. При тези пациенти трябва да се обмисли употребата на различен тип диализни мембрани или различен клас антихипертензивни продукти.

Анафилактоидни реакции по време на афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL)

Рядко пациентите на LDL-афереза с декстранов сулфат получават животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Тези реакции са били избегнати чрез временно спиране на терапията с АСЕ-инхибитор преди всяка афереза.

Десенсибилизация

Пациентите, получаващи АСЕ-инхибитор по време на десенсибилизиращо лечение (напр. *hymenoptera venom*) имат продължителни анафилактоидни реакции. При тях тези реакции може да бъдат избегнати, ако временно се преустанови приема на АСЕ-инхибитори, но те се появяват отново при неволно прилагане на лекарственния продукт.

Чернодробна недостатъчност

При пациенти с увредена чернодробна функция, може да се появят високи плазмени концентрации на фозиноприл. Много рядко АСЕ-инхибитор може да се асоциира със синдром, който започва с холестазна жълтеница или хепатит и прогресира до фулминантна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. Пациенти, получаващи фозиноприл натрий, които развият жълтеница или подчертано повишение на чернодробните ензими, трябва да спрат приема и да получат подходящо медицинско наблюдение.

Неутропения / агранулоцитоза

При пациенти, получаващи АСЕ-инхибитори се съобщава за неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия. Неутропения се появява рядко при пациенти с нормална бъбречна функция и без други усложнения. Неутропенията и агранулоцитозата са обратими при спиране на лечението с АСЕ-инхибитор. Фозиноприл натрий трябва да се използва с изключително внимание при пациенти с колагенози, на имunosупресивна терапия, лечение с алопуринол или прокаинамид, или комбинация от тези усложняващи фактори, особено, ако предварително е налице нарушена бъбречна функция. Някои от тези пациенти развиват тежки инфекции, които в определени случаи не отговарят на интензивна антибиотична терапия. Ако при такива пациенти се използва фозиноприл натрий, се препоръчва периодично мониториране на левкоцитния брой, а те трябва да се инструктират да съобщават всеки признак на инфекция.

Раса

Както и при другите АСЕ-инхибитори, фозиноприл натрий може да е по-слабо ефективен по отношение понижаване на артериалното налягане при пациенти от черната раса, вероятно поради по-високата честота на състояния с ниско ниво на ренин сред пациентите с хипертония в тази популация.

Кашлица

При употребата на АСЕ-инхибитори се съобщава за кашлица. Характерно е, че кашлицата не е продуктивна, персистираща и изчезва след спиране на терапията. Кашлицата индуцирана от АСЕ-инхибитори трябва да се има предвид при диференциалната диагноза на кашлица.

Хирургия/анестезия

При пациенти подложени на големи оперативни интервенции или по време на анестезия с продукти, които водят до хипотония, фозиноприл натрий може да блокира формирането на ангиотензин II, вторично на компенсаторното освобождаване на ренин. Ако се появи

хипотония и се приеме, че се дължи на този механизъм, тя може да бъде коригирана с обемно заместване.

Хиперкалиемия

При някои пациенти третирани с АСЕ-инхибитори включително фозиноприл натрий, се наблюдава повишаване на серумния калий. Пациенти с риск от развитие на хиперкалиемия са такива с бъбречна недостатъчност, захарен диабет или такива, използващи едновременно калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта, или пациенти приемащи други лекарствени продукти, водещи до повишаване на серумния калий (напр. хепарин). Ако едновременната употреба на гореспоменатите продукти е целесъобразна, се препоръчва системно мониториране на серумния калий (вж. точка 4.5).

Пациенти със захарен диабет

При пациенти със захарен диабет на лечение с перорални антидиабетни средства или инсулин, гликемичният контрол по време на първия месец от започване на терапия с АСЕ-инхибитор трябва да бъде внимателно мониториран (вж. точка 4.5).

Литий

Комбинацията от литий и фозиноприл натрий като цяло не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Бременност

По време на бременност не трябва да се започва лечение с АСЕ-инхибитори. С изключение на случаите, в които продължаването на терапията с АСЕ-инхибитор се счита за необходимо, пациентките, планиращи бременност трябва да преминат на алтернативна антихипертензивна терапия с доказан профил на безопасност по време на бременност. При диагностициране на бременност, лечението с АСЕ-инхибитори трябва да бъде незабавно преустановено и ако е подходящо да бъде започната алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларр лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Диуретици

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

Пациентите, които вече са на диуретична терапия и особено тези, при които диуретичната терапия е започнала скоро, може в някои случаи да получат рязко понижение на артериалното налягане когато се добави фозиноприл натрий. Вероятността от симптоматична хипотония с фозиноприл натрий може да бъде намалена до минимум, чрез спиране на диуретика преди започване на лечението с фозиноприл натрий (вж. точка 4.4).

Калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици, калий-съдържащи заместители на солта или други лекарствени продукти свързани с повишаване на серумния калий (напр. хепарин) (вж. точка 4.4 Хиперкалиемия)

Въпреки, че в клинични проучвания серумния калий обикновено остава в нормалните стойности, хиперкалиемия наистина се появява при някои пациенти. Рисковите фактори за развитие на хиперкалиемия включват бъбречна недостатъчност, захарен диабет и едновременната употреба на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки, калий-съдържащи заместители на солта или други лекарствени продукти свързани с повишено ниво на калий в серума (като напр. хепарин). Употребата на гореспоменатите продукти главно при пациенти с нарушена бъбречна функция, може да доведе до значително повишаване на серумния калий. Ако фозиноприл натрий се дава

едновременно с калий-губещи диуретици, диуретик-индуцираната хипокалиемия може да бъде подобрена.

Литий

По време на едновременно приложение на литий с АСЕ-инхибитор са съобщавани случаи на обратимо повишаване на литиевата концентрация и токсичност. Едновременното приложение на тиазидни диуретици може да повиши риска от литиева токсичност и да усилва вече повишената литиева токсичност от АСЕ-инхибитори. Употребата на фозиноприл натрий с литий не се препоръчва, но ако комбинацията е доказано необходима, трябва да се провежда внимателно мониториране на серумните нива на литий (вж. т. 4.4).

Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВЛП), включително ацетилсалицилова киселина ≥ 3 g/дневно

Хроничното приложение на НСПВЛП може да редуцира антихипертензивния ефект на АСЕ-инхибитора. НСПВЛП и АСЕ-инхибиторите проявяват адитивен ефект върху повишаване нивото на серумния калий и може да доведат до влошаване на бъбречната функция. Тези ефекти обикновено са обратими. Макар и рядко е възможно да се появи остра бъбречна недостатъчност, главно при пациенти с компрометирана бъбречна функция, такива като пациенти в старческа възраст или с дехидратация.

Други антихипертензивни продукти

Комбинацията с други антихипертензивни средства като бета-блокери, метилдопа, калциеви антагонисти и диуретици може да повиши антихипертензивната ефикасност. Едновременната употреба с глицерил тринитрат и други нитрати или други вазодилатори може допълнително да понижи артериалното налягане.

Трициклични антидепресанти/антипсихотици / анестетици

Едновременното приложение на някои анестетици, трициклични антидепресанти и антипсихотици с АСЕ-инхибитори може да доведе до допълнително понижаване на артериалното налягане (вж. точка 4.4).

Симпатикомиметици

Симпатикомиметиците може да редуцират антихипертензивния ефект на АСЕ-инхибиторите.

Антидиабетни

Епидемиологичните проучвания подсказват, че едновременното приложение на АСЕ-инхибитори и антидиабетни лекарствени продукти (инсулин, перорални средства, понижаващи кръвната захар), може да предизвикат повишаване на понижаващия кръвната захар ефект с риск от хипогликемия. Този феномен изглежда е по-вероятно да се появи през първите седмици от комбинираната терапия и при пациенти с бъбречно увреждане.

Ацетилсалицилова киселина, тромболитици, бета-блокери, нитрати

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

Имуносупресори, цитостатици, кортикостероиди със системно действие или прокаинамид, алипуринол

Комбинацията на фозиноприл натрий с лекарствени продукти с имуносупресивно действие и/или такива, които може да предизвикат появата на левкопения трябва да се избягва.

Алкохол

Алкохолът усилва хипотензивния ефект на фозиноприл натрий.

Антиациди

Антиацидите (напр. алуминиев хидроксид, магнезиев хидроксид, симетикон) може да променят абсорбцията на фозиноприл натрий и затова прилагането на двата лекарствени продукта трябва да бъде разделено във времето от най-малко 2 часа.

Лабораторни взаимодействия

Фозиноприл натрий може да е причина за поява на фалшиво ниски стойности на серумните нива на дигоксина, определени посредством метода с абсорбция върху активен въглен (Kit RIA Digi-Tab® за дигоксин). Препоръчва се лечението с фозиноприл натрий да бъде временно преустановено няколко дни преди провеждането на паратиroidни тестове.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Употребата на ACE-инхибитори не се препоръчва през първия триместър от бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ACE-инхибитори е противопоказана по време на втория и третия триместър от бременността (вж. точки 4.3. и 4.4).

Епидемиологичните доказателства по отношение на тератогенния риск след експозиция на ACE-инхибитори, по време на първия триместър на бременността не са убедителни, но въпреки това, леко повишение на риска не може да бъде изключено. Освен ако продължаването на терапията с ACE инхибитор е от особено значение, пациентките планиращи бременност трябва да преминат на алтернативна антихипертензивна терапия, която има установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. Когато е диагностицирана бременност, лечението с ACE инхибитори трябва да бъде преустановено незабавно и ако е необходимо, трябва да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че излагането на въздействие на ACE-инхибитор по време на втория и третия триместър от бременността е свързано с поява на фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавено вкоставяне на черепните кости) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). Ако след втория триместър на бременността пациентката е била изложена на действието на ACE-инхибитор, препоръчва се ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепните кости. Новородените от майки приемали ACE-инхибитори трябва да бъдат внимателно наблюдавани за развитие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Тъй като няма информация по отношение употребата на фозиноприл по време на кърмене, фозиноприл не се препоръчва, а се предпочита преминаването към алтернативно лечение с продукти с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при новородени или преждевременно родени деца.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въпреки че фозиноприл не се очаква да повлиява директно, някои нежелани реакции като хипотония, замаяване и световъртеж може да интерферират с шофирането и работата с машини.

Това се появява главно в началото на терапията, при повишаване на дозата, при преминаване от една на друга лекарствена форма и при едновременна употреба с алкохол, в зависимост от индивидуалната чувствителност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При пациентите лекувани с фозиноприл натрий, нежеланите реакции като цяло са леки и преходни.

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

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: преходно понижаване на хемоглобина, понижаване на хематокрита

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

Много редки: агранулоцитоза

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: намален апетит, подагра, хиперкалиемия

Психични нарушения

Нечести: депресия, объркване

Нарушения на нервната система

Чести: замаяване, главоболие

Нечести: мозъчен инфаркт, парестезии, сомнолентност, мозъчен удар, синкоп, промени във вкуса, тремор, нарушения на съня

Редки: дисфазия, нарушения на паметта, дезориентация

Нарушения на окото

Нечести: зрителни нарушения

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: болки в ушите, тинитус, световъртеж

Сърдечни нарушения

Чести: тахикардия

Нечести: ангина пекторис, инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент, палпитации, сърдечен арест, ритъмни нарушения, проводни нарушения

Съдови нарушения

Чести: хипотония, ортостатична хипотония.

Нечести: хипертония, шок, преходна исхемия

Редки: зачервяване, кръвоизлив, периферно съдово заболяване

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: кашлица

Нечести: диспнея, ринит, синусит, трахеобронхит

Редки: бронхоспазъм, епистаксис, ларингит/пресипване на гласа, пневмония, белодробен застой

Нарушения на стомашно-чревния тракт

Чести: гадене, повръщане, диария

Нечести: констипация, сухота в устата, флатуленция

Редки: лезии в устната кухина, панкреатит, оток на езика, коремен дискомфорт, дисфагия
Много редки: гънкочревен ангиоедем (суб)илеус

Хепато-билиарни нарушения

Редки: хепатит

Много редки: чернодробна недостатъчност

Нарушения на кожата и подкожните тъкани

Чести: обрив, ангиоедем, дерматит

Нечести: хиперхидроза, пруритус, уртикария.

Редки: екхимози

Съобщен е симптомо-комплекс, който включва един или повече от следните: треска, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, позитивиране на антинуклеарните антитела (ANA), ускорена скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ), еозинофилия и левкоцитоза, обрив, фоточувствителност или други кожни прояви.

Мускулоскелетни нарушения и нарушения на съединителната тъкан

Нечести: миалгия

Редки: артрит

Бъбречни и уринарни нарушения

Нечести: бъбречна недостатъчност, протеинурия

Редки: нарушения на простатната жлеза

Много редки: остра бъбречна недостатъчност

Нарушения на репродуктивната система и гърдата

Нечести: сексуална дисфункция

Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение

Чести: болки в гръдния кош (несвързани със сърцето), слабост

Нечести: треска, периферен оток, внезапна смърт, торакална болка

Редки: слабост в един от крайниците

Изследвания

Чести: повишаване на серумната алкална фосфатаза, повишаване на билирубина, лактат дехидрогеназата и трансминазите

Нечести: увеличаване на теглото, повишаване на кръвната урея, серумния креатинин, хиперкалиемия

Редки: леко повишаване на хемоглобина, хипонатриемия.

В клиничните изпитвания проведени с фозиноприл, честотата на нежеланите реакции не се различава при пациенти в старческа възраст (над 65 години) и по-млади пациенти.

Данните за безопасност при деца, получаващи фозиноприл все още са ограничени, експозицията е била оценена само в краткосрочен план. В рандомизирани клинични изпитвания на 253 деца и юноши, на възраст от 6 до 16 години са настъпили следните нежелани събития на 4-та седмица двойно сляпа фаза: главоболие (13,9%), хипотония (4,8%), кашлица (3,6 %) и хиперкалиемия (3,6%), повишени серумни нива на креатинин (9,2%), повишени серумни нива на креатинин киназа (2,9%). За разлика от проучванията при възрастни, в това проучване е била докладвана повишена СК (дори и преходно и без клинични симптоми). Дългосрочните последици от фозиноприл върху растежа, пубертета, както и общото развитие не са проучени.

4.9 Предозиране

Симптомите свързани с предозиране с АСЕ-инхибитори може да включват хипотония, циркулаторен шок, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, хипервентилация, тахикардия, палпитации, брадикардия, замайване, тревожност и кашлица. Препоръчаното лечение на предозирането е интравенозно приложение на инфузионен разтвор на натриев хлорид.

След прием на свръхдоза, пациентите трябва да бъдат под строг лекарски надзор, за предпочитане в отделение за интензивни грижи. Често трябва да се мониторира серумните електролити и креатинин. Терапевтичните мерки зависят от естеството и тежестта на симптомите. Ако поглъщането е пряко, трябва да се приложат мерки за предотвратяване на абсорбцията като стомашна промивка, прилагане на абсорбенти и натриев сулфат в рамките на 30 минути след поглъщането и ускорено елиминиране. Ако се появи хипотония, пациентът трябва да се постави в шокова позиция и бързо да се приложи обем- и електролитно-заместителна терапия. Трябва да се има предвид лечение с ангиотензин II. Брадикардия или тежки вагусови реакции трябва да се лекуват чрез прилагане на атропин. Може да се обсъди използването на пейсмейкър.

Фозиноприл натрий не може да бъде отстранен от организма посредством диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АСЕ-инхибитори, чисти
АТС код: С09А А09

Механизъм на действие

Фозиноприл натрий е естерен предшественик на дълго действащ АСЕ-инхибитор, фозиноприлат. След перорално приложение, фозиноприл бързо и пълно се метаболизира до активен фозиноприлат. Фозиноприл натрий съдържа фосфорна група, която може да се свърже специфично с активното място на пептидил дипептидазата ангиотензин-конвертиращ ензим, като така предотвратява превръщането на декапептида ангиотензин I в октапептида ангиотензин II. Последващото намаление в нивата на ангиотензин II, води до редуциране на вазоконстрикцията и намаляване секрецията на алдостерон, което може би ще индуцира леко повишаване на серумния калий и загуба на натрий и течности. Обикновено няма промени в бъбречния кръвоток или скоростта на гломерулната филтрация.

Инхибирането на АСЕ предотвратява и разпадането на мощния вазодепресор брадикинин, което допринася за антихипертензивния ефект; фозиноприл натрий има терапевтично действие при пациентите с хипертония с ниски нива на ренин.

При пациенти със сърдечна недостатъчност се приема, че благоприятните ефекти на фозиноприл натрий се дължат главно на потискането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система; инхибирането на АСЕ води до намаляване на пре- и следнатоварването на сърцето.

Фармакодинамика

Прилагането на фозиноприл натрий на пациенти с хипертония, води до понижаване на артериалното налягане в легнало и изправено положение, без значимо ускоряване на сърдечната честота.

При хипертония фозиноприл натрий понижава артериалното налягане в рамките на един час след перорално приложение, максималният ефект се наблюдава между 3 и 6 часа. С обичайни дневни дози, антихипертензивният ефект продължава 24 часа. При някои пациенти,

получаващи по-ниски дози, ефектът може да е по-слаб в края на дозовия интервал. Ортостатични ефекти и тахикардия са редки, но е възможно да се появят при пациенти с прекомерна загуба на натриев хлорид или с хиповолемия (вж. точка 4.4). При някои пациенти, постигането на оптимално понижаване на артериалното налягане може да отнеме 3 до 4 седмици след започване на лечението. Фозиноприл натрий и тиазидните диуретици имат адитивни ефекти.

При сърдечна недостатъчност, фозиноприл натрий подобрява симптомите и физическия капацитет и намалява тежестта и честотата на хоспитализациите, вследствие на сърдечна недостатъчност.

В проучване на 8 пациенти с чернодробна цирроза, фозиноприл 20 mg/дневно прилаган в продължение на един месец, не е променил чернодробната (аланин аминотрансфераза, гама-глутамил транспептидаза, галактозен клирънс и теста за антипиринов клирънс) или бъбречна функции.

Понижаването на кръвното налягане с ниски (0,1 mg/kg), средни (0,3 mg/kg) и високи (0,6 mg/kg) целеви дози фозиноприл веднъж дневно, е било оценено в рандомизирано двойно-сляпо проучване на 252 деца и юноши, на възраст 6 - 16 години с хипертония или високо-нормално кръвно налягане. В края на четирите седмици на лечение, средната редукция от изходното ниво в систоличното кръвно налягане е било сходно за деца лекувани с ниски, средни и високи дози фозиноприл. Недозовият отговор е бил доказателство за връзката между трите дози. Оптималната доза не е определена при деца от всички възрасти. Подходящата доза не е достъпна за деца с тегло по-малко от 50 kg.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение, степента на абсорбция на фозиноприл е средно между 30 и 40%. Абсорбцията на фозиноприл не се променя от наличието на храна в стомашно-чревния тракт, но скоростта на абсорбцията може да бъде забавена. В стомашно-чревната лигавица и черния дроб се извършва бърза и пълна хидролиза до активен фозиноприлат.

Времето за достигане на C_{max} е независимо от дозата, постига се за приблизително 3 часа и е съвместимо с пика на инхибиторния отговор на ангиотензин I, 3 до 6 часа след приложение. След многократни или единични дози, фармакокинетичните параметри са правопрпорционални на приетата доза фозиноприл.

Разпределение

Фозиноприлат се свързва в голяма степен с плазмените протеини (> 95%), има сравнително малък обем на разпределение и незначително свързване с клетъчните компоненти в кръвта.

Метаболизъм

Един час след перорално приложение на фозиноприл натрий, по-малко от 1% от фозиноприл остава в плазмата непроменен; 75% съществува като активен фозиноприлат, 15-20% под формата на фозиноприлат глюкоронид (неактивен), а останалите около 5% като 4-хидрокси метаболит на фозиноприлат (активен).

Елиминация

След интравенозно приложение, елиминирането на фозиноприл е през черния дроб и бъбреците. При пациенти с хипертония с нормална бъбречна и чернодробна функция, които получават повторни дози фозиноприл, ефективното $T_{1/2}$ за акумулация на фозиноприлат е средно 11,5 часа. При пациенти със сърдечна недостатъчност, ефективното $T_{1/2}$ е било 14 часа. Елиминирането на фозиноприл е през черния дроб и бъбреците.

Специални групи пациенти

При пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс $< 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), общия телесен клирънс на фозиноприлат е приблизително половината от наблюдавания при пациенти с нормална бъбречна функция, докато при абсорбция, бионаличност и свързването с плазмените протеини не се променя значимо. Клирънсът на фозиноприлат не варира в зависимост от степента на бъбречната недостатъчност; намаляването на бъбречното елиминирание се компенсира от повишаване на хепато-билиарната елиминация. При пациенти с тежка степен на бъбречна недостатъчност, включително терминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс $< 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), се наблюдава леко повишаване на стойностите на АUC (по-малко от два пъти от нормалните стойности).

При пациенти с чернодробна недостатъчност (алкохолизъм или билиарна цироза), хидролизата на фозиноприлат натрий не намалява значимо, макар че скоростта на хидролиза може да се забави; тоталния клирънс на фозиноприлат е почти половината от клирънса наблюдаван при пациенти с нормална чернодробна функция.

Ограничени фармакокинетични данни при деца и юноши са били предоставени от една единствена доза във фармакокинетично проучване при 19 пациенти с хипертония, на възраст от 6 до 16 години, които са получавали $0,3 \text{ mg/kg}$ от разтвор на фозиноприлат.

Трябва да бъде установено дали АUC и C_{max} стойностите на фозиноприлат (активна форма на фозиноприлат) при деца на възраст от 6 до 16 години са били сравними с тези наблюдавани при възрастни, приемащи 20 mg фозиноприлат като разтвор.

Крайният елиминационен полуживот за фозиноприлат е 11-13 часа и е сходен на всички етапи на изследване.

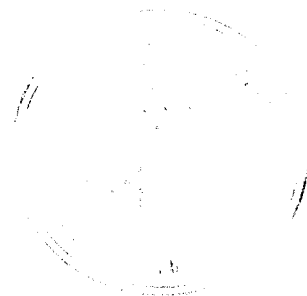
5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не са показали особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и канцерогенен потенциал. Проучванията за репродуктивна токсичност са показали, че фозиноприлат няма негативни ефекти върху фертилитета и репродукцията при плъхове и не е тератогенен. За АСЕ-инхибиторите като клас, когато се прилагат през втория и третия триместър е доказано, че предизвикват нежелани реакции върху късното фетално развитие, което води до смърт на плода и вродени дефекти, главно на черепните кости. Освен това е съобщено за фетотоксичност, ретардация на вътрематочното развитие и незатворен *ductus arteriosus*. Счита се, че тези аномалии в развитието частично се дължат на директното действие на АСЕ-инхибиторите върху ренин-ангиотензиновата система на плода и отчасти на исхемия, която е резултат на хипотония при майката и намалява фетоплацентарния кръвоток и транспорта на кислород/хранителни вещества до плода. В проучване при което на женски плъхове е бил дозиран фозиноприлат преди оплождане, по време на лактация се наблюдава повишена честота на смърт на новородените. Доказано е, че веществото преминава плацентата и се секретира в кърмата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза, безводна
Повидон К30
Кросповидон
Микрокристална целулоза
Натриев лаурилсулфат
Глицеролов дибенехат



6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Данни за опаковката

Картонената кутия съдържа прозрачни или бели непрозрачни PVC/PVdC алуминиеви блистери.
Размер на опаковката: 20, 30, 50.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фармасютикълс България ЕООД
ул. Н.В.Гогол 15, ет. 1
София 1124
България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

20060786

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

29.12.2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юни 2009

