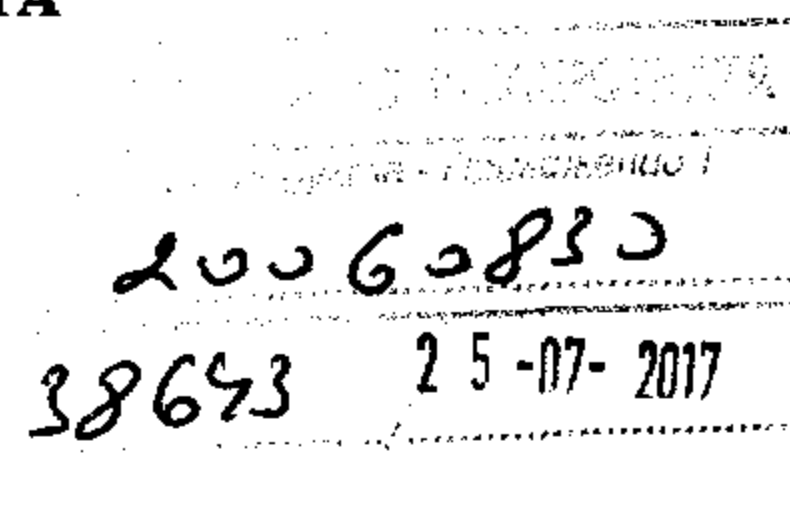


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Фозикард Плюс 20 mg/12,5 mg таблетки
Fosicard Plus 20 mg/12,5 mg tablets



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 20 mg фозиноприл натрий (*fosinopril sodium*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Помощни вещества с известно действие: лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бледооранжеви, плоски, кръгли 9 mm таблетки с надпис „FH” от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

За лечение на артериална хипертония, когато не е постигнат адекватен контрол на артериалното налягане при монотерапия с фозиноприл и/или при пациенти, при които е постигнато стабилизиране на артериалното налягане с отделните лекарствени вещества, давани в същите дози.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Изборът на подходящата доза се определя от клиничната оценка на отделния пациент. Фозикард Плюс се приема еднократно дневно по едно и също време. Обикновено приложението на фиксираната комбинация става след първоначално титриране на дозата на отделните компоненти. При подходящо клинично състояние и след преценка от лекуващия лекар, може да се премине направо от монотерапия към приложение на фиксираната комбинация.

Възрастни:

Обичайната доза е една таблетка Фозикард Плюс еднократно дневно.

Пациенти с увредена бъбречна функция:

При пациенти с леко до умерено изразени бъбречни нарушения (клирънс на креатинина > 30 ml/min, серумен креатинин ≤ 3 mg/dl или $265 \mu\text{mol/l}$) се препоръчват обичайните дози Фозикард Плюс. При пациенти с тежко увредена бъбречна функция (клирънс на креатинина < 30 ml/min) се предпочита прилагане на бримкови пред тиазидни диуретици поради което не се препоръчва употребата на Фозикард Плюс.

Пациенти в старческа възраст (над 65 години):

При пациенти с клинично нормална бъбречна и чернодробна функция не е необходимо



понижаване на дозата, тъй като не са установени значими разлики във фармакокинетичните параметри или в антихипертензивния ефект в сравнение с по-млади пациенти.

Деца и юноши (< 18 години):

Този продукт не се препоръчва при тази възрастова група, поради липса на данни за безопасност и ефективност.

Начин на приложение

Таблетките се приемат с достатъчно вода, независимо от приема на храна, препоръчително сутрин.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към фозиноприл натрий, хидрохлоротиазид, към други ACE инхибитори или сулфонамидни производни (напр. тиазиди) или към някое от помощните вещества на продукта. Реакции на свръхчувствителност е по-вероятно да се наблюдават при пациенти с алергии или бронхиална астма в анамнезата;
- Пациенти с анурия;
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Едновременната употреба на Фозикард Плюс с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ангиедем в областта на главата и шията

В редки случаи при пациенти, които се лекуват с ACE инхибитори, включително с фозиноприл се наблюдава ангионевротичен едем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса, който може да настъпи по всяко време на лечението. При пациенти, при които е обхванат езика, глотиса и ларинкса е възможно да настъпи обструкция на дихателните пътища с фатален изход. В такива случаи се прилага незабавно адреналин 1:1 000 (0,3 - 0,5 ml) подкожно и се предприемат мерки за поддържане нормалната проходимост на дихателните пътища. Пациентът трябва да остане под строг лекарски контрол, докато не настъпи пълно отзвучаване на симптомите. Оток, който обхваща областта на лицето, лигавицата на устата, устните и крайниците обикновено отзвучава при прекратяване на терапията с фозиноприл; в някои случаи се налага терапия.

ACE инхибиторите предизвикват ангиедем с по-висока честота при чернокожи пациенти, в сравнение с тези от бялата раса.

Пациенти с анамнестични данни за ангиедем, несвързан с терапия с ACE инхибитори, могат да бъдат с повишен риск от развитие на ангиедем при терапия с ACE инхибитор.

Интестинален ангиедем

При пациенти, лекувани с ACE инхибитори в редки случаи е наблюдаван оток на червата, който протича с болки в областта на корема (със или без повдигане и повръщане): в някои от случаите от анамнезата няма данни за фациален ангиедем и стойностите на C-1 естеразата са в норма. Диагнозата се поставя след сканиране на коремната област с КТ, изследване с ултразвук или по време на хирургична намеса; симптомите отзвучават след прекратяване на лечението с ACE инхибитора. При пациенти на лечение с ACE инхибитори чревният оток трябва да бъде включен в диференциалната диагноза на абдоминалната болка.

Свръхчувствителност/ангиедем:

Съпътстваща употреба на инхибитори на mTOR (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус). Пациенти, които приемат съпътстващо инхибитори на mTOR (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус), може да бъдат изложени на повишен риск от ангиедем (т. е. оток на дихателните пътища или езика, със или без нарушение на дишането) (вж. точка 4.3).



Анафилактични реакции при десенсибилизация

При двама пациенти, лекувани с друг АСЕ инхибитор – еналаприл са наблюдавани животозастрашаващи анафилактични реакции по време на десенсибилизация с отровата на хименоптера. При същите пациенти тези реакции са били избегнати при прекратяване на лечението с АСЕ инхибитора преди всяка десенсибилизация, но са наблюдавани отново при непреднамерен повторен прием. Следователно при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, които подлежат на процедури за десенсибилизация се изисква повишено внимание.

Анафилактични реакции при пациенти на хемодиализа с високо пропускливи мембрани и липопротеин афереза

Съобщава се за анафилактични реакции при пациенти, диализирани с високопропускливи (high-flux) мембрани (например AN69), провеждащи едновременно терапия с АСЕ инхибитор. Анафилактични реакции са наблюдавани и при пациенти, провеждащи LDL (Low Density Lipoproteins – липопротеини с ниска плътност) афереза с декстран сулфат. При такива пациенти трябва да се обсъди възможността за използване на друг тип мембрани или друг клас антихипертензивни продукти.

Неутропения/агранулоцитоза

В редки случаи при пациенти лекувани с АСЕ инхибитори се съобщава за агранулоцитоза и потискане на функцията на костния мозък; проявите им са по-чести при пациенти с бъбречни нарушения, особено ако са съпроводени със съдова колагеноза, като лупус еритематозус или склеродерма. При тези пациенти е необходимо да се наблюдава броят на левкоцитите. Тиазидните диуретици в редки случаи също могат да причинят агранулоцитоза и да потиснат функцията на костния мозък.

Хипотония

Лечението с фозиноприл може да доведе до поява на симптоматична хипотония; тя се наблюдава рядко и предимно при пациенти със загуба на соли и/или течности вследствие на продължително лечение с диуретици, ограничен прием на сол, хемодиализа, диария или повръщане или които имат тежка ренин зависима хипертония. Преди началото на лечение с фозиноприл/хидрохлоротиазид трябва да се коригират загубите на течности и соли.

При пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, със или без бъбречна недостатъчност терапията с АСЕ инхибитори може да предизвика тежка хипотония, която да бъде придружена с олигурия, азотемия и в редки случаи с остра бъбречна недостатъчност и смърт. При такива пациенти терапията с фозиноприл/хидрохлоротиазид трябва да се провежда под внимателно лекарско наблюдение. Пациентите се проследяват внимателно през първите две седмици от лечението и при повишаване на дозата.

Тиазидите могат да потенцират действието на другите антихипертензивни продукти. Антихипертензивният ефект на тиазидните диуретици може да бъде повишен при пациенти със симпатикотомия.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.



Бременност

Лечение с АСЕ инхибитори не трябва да се започва по време на бременност. Ако все пак терапията с АСЕ инхибитор се смята за наложителна, пациентките планиращи бременност трябва да преминат на друго алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност по време на бременност. Когато се установи бременност, лечението с АСЕ инхибитор трябва да се преустанови незабавно и ако е необходимо се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Фетална/неонатална заболяемост и смъртност

Когато се прилагат по време на бременност АСЕ инхибиторите могат да причинят фетално увреждане и дори смърт.

Чернодробна недостатъчност

В редки случаи АСЕ инхибиторите се свързват със синдром, който започва с холестатичен иктер и прогресира до фулминантна чернодробна некроза, понякога с фатален изход. Механизмът на този синдром не е изяснен. Пациентите получаващи АСЕ инхибитори, при които се наблюдава иктер или изразено повишаване на стойностите на чернодробните ензими, трябва да прекратят лечението и да бъдат проследени от лекар.

Нарушена бъбречна функция

Фозиноприл/хидрохлоротиазид трябва да се прилага с внимание при пациенти с тежки бъбречни нарушения (клирънс на креатинина под $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). При пациенти с нарушена бъбречна функция се наблюдават кумулативни ефекти на хидрохлоротиазид и азотемия, предизвикана от хидрохлоротиазид. Фозиноприл потиска ренин-ангиотензин-алдостероновата система и при чувствителни пациенти могат да се наблюдават промени в бъбречната функция.

При пациенти с хипертония и стеноза на бъбречна артерия на единия или на двата бъбрека по време на лечение с АСЕ инхибитори могат да се наблюдават повишени стойности на серумните урея и креатинин, обикновено обратими след прекратяване на терапията. При тези пациенти е необходимо внимателно да се проследява бъбречната функция по време на първите две седмици от лечението.

При някои хипертоници без установени предшестващи бъбречни съдови заболявания, се наблюдава повишаване на уреята и серумния креатинин, обикновено леко и преходно, когато фозиноприл се прилага едновременно с диуретик. Този ефект е по-вероятен при пациенти с предхождащо бъбречно увреждане. Необходимо е дозата на фозиноприл/хидрохлоротиазид да се понижи.

Нарушена чернодробна функция

Фозиноприл/хидрохлоротиазид трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с нарушена чернодробна функция или прогресиращо заболяване на черния дроб, тъй като незначителни изменения на водно-електролитния баланс могат да ускорят появата на чернодробна кома. При пациенти с нарушена чернодробна функция плазмените концентрации на фозиноприл се повишават. В проучване при пациенти с алкохолна или билиарна цироза е установено понижаване на общия телесен клирънс на фозиноприл и приблизително двукратно повишаване на плазмената AUC.

Електролитен дисбаланс

За да се предотврати евентуален дисбаланс е необходимо серумните електролити да се определят на подходящи интервали.

Тиазидите (в това число и хидрохлоротиазид) могат да предизвикат нарушен баланс на течности или електролити (хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани периодически за клинични признаци или симптоми на нарушен баланс на течности или електролити, като ксеростомия, жажда, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулни болки и крампи, мускулна слабост, хипотония, олигурия, тахикардия, гадене и повръщане. Независимо, че при прилагането на тиазидни диуретици може



да се развие хипокалиемия, особено при пациенти с форсирана диуреза или с тежка цироза, едновременно лечение с фозиноприл може да редуцира диуретик-индуцираната хипокалиемия.

Фозиноприл/хидрохлоротиазид може да повиши, редуцира или да не окаже влияние върху стойностите на серумния калий. Хлорният дефицит обикновено е слабо изразен и не изисква лечение. Тиазидите понижават калциевата екскреция. При няколко пациента след продължително лечение с тиазиди са наблюдавани патологични промени във функцията на паратиреоидните жлези с хиперкалциемия и хипофосфатемия. Честите усложнения, характерни при хиперпаратиреоидизъм, като бъбречна литиаза, костна резорбция, пептични язви, не са наблюдавани. Преди изследване на функцията на паратиреоидните жлези, приемът на тиазиди трябва да бъде преустановен. Установено е, че тиазидите повишават уринната екскреция на магнезий, което може да предизвика хипомагнезиемия.

Хиперкалиемия:

По време на лечението с АСЕ инхибитор може да настъпи хиперкалиемия. Пациентите с риск от развитие на хиперкалиемия включват тези с бъбречна недостатъчност, захарен диабет, хипоалдостеронизъм или такива, използващи съпътстващо калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта, или при пациенти, които приемат други активни вещества, свързани с повишаване на серумния калий (напр. хепарин, Ко-тримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол). Ако съпътстващата употреба на горепосочените средства се счита за целесъобразна, се препоръчва редовно проследяване на серумния калий (вж. точка 4.5).

Метаболитни нарушения

Тиазидната терапия може да причини хиперурикемия и влошаване на налична подагра при някои пациенти. При пациенти с диабет може да се наложи корекция в дозата на инсулин. Възможно е съществуващ латентен диабет да се прояви по време на терапия с тиазиди. Терапията с тиазидни диуретици може да предизвика покачване на стойностите на холестерола и триглицеридите.

Кашлица

При лечение с АСЕ инхибитори, вкл. фозиноприл може да се появи кашлица, която е непродуктивна, персистираща и отзвучава след спиране на лечението. Предизвиканата от АСЕ инхибитори кашлица трябва да се включва в диференциалната диагноза на кашлицата.

Хирургия/анестезия

При пациенти, подложени на хирургична интервенция или на анестезия със средства, които предизвикват хипотония, фозиноприл може да засили хипотензивния отговор.

Системен лупус еритематозус

Тиазидните диуретици могат да обострят или да активират системен лупус еритематозус.

Педиатрична употреба

Безопасността и ефикасността при деца не е установена.

Гериатрична употреба

Сред пациентите, които са получавали фозиноприл/хидрохлоротиазид в клинични проучвания, 20 % са на възраст от 65 до 75 години. Като цяло не са наблюдавани разлики в ефективността или безопасността между тези пациенти и по-млади пациенти, по-голяма чувствителност на някои по-възрастни индивиди, обаче, не може да се изключи.

Лактоза монохидрат

Лекарственият продукт съдържа лактоза монохидрат. 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

Алкохол, барбитурати или наркотични средства:

Може да се наблюдава потенциране на предизвиканата от тиазидните диуретици ортостатична хипотензия.

Антиацидни средства:

Антацидните средства (напр. алуминиев хидроксид, магнезиев хидроксид, симетикон) могат да нарушат абсорбцията на фозиноприл натрий. По тази причина, ако е показано едновременното прилагане на тези лекарства, интервалът между техния прием и този на фозиноприл трябва да бъде 2 часа.

Антидиабетни средства (перорални и инсулин):

Тиазидите могат да повишат стойностите на глюкозата в кръвта; възможно е да се наложи корекция на дозата на противодиабетните лекарствени средства.

Продукти за лечение на подагра:

Може да се наложи да се повиши дозата им, тъй като хидрохлоротиазид има свойството да покачва стойностите на пикочната киселина. Може да се наложи повишаване на дозата пробенецид или сулфинпиразон.

Калциеви соли:

Може да се повишат серумните калциеви нива, поради намалена екскреция, когато се прилагат едновременно с тиазидни диуретици. При предписване на калций е необходимо да се мониторира стойността на калций в серума и дозата на калций да бъде подходящо коригирана.

Холестирамин и колестипол:

Може да се забави и да се намали абсорбцията на хидрохлоротиазид. Сулфонамидните диуретици трябва да се приемат един час преди или четири до шест часа след тези медикаменти.

Инхибитори на mTOR (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус)

Пациенти, получаващи съпътстващо инхибитори на mTOR, може да бъдат изложени на повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

Литий:

При пациенти на едновременно лечение с АСЕ инхибитори и/или диуретици и литий съществуват съобщения за повишени стойности на литий в серума и риск от литиева интоксикация. Необходимо е повишено внимание при едновременното приемане на фозиноприл/хидрохлоротиазид и литий; препоръчва се често мониториране на плазмените концентрации на литий.

Инхибитори на ендогенния синтез на простагландини:

При някои пациенти тези лекарствени вещества могат да понижат ефектите на диуретиците. Съобщава се за редуциране на антихипертензивния ефект на други АСЕ инхибитори от индометацин, особено в случаите на хипертония с ниски стойности на ренин. Други нестероидни противовъзпалителни продукти (напр. аспирин) могат да окажат подобен ефект.

Други диуретици и антихипертензивни продукти:

Тиазидният компонент в комбинацията фозиноприл/хидрохлоротиазид може да усили действието на други антихипертензивни лекарства, особено ганглио- или периферни адрено-блокери. Хидрохлоротиазид може да взаимодейства с диазоксид; стойностите на глюкозата в кръвта, пикочната киселина и артериалното налягане трябва да бъдат мониторираны.



Двойно блокиране на ренин-ангиотензин алдостероновата система (РААС)

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Калиеви добавки и калий-съхраняващи диуретици

Калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен, амилорид и др.) или калиевите добавки могат да повишат риска от хиперкалиемия. Ако е показано едновременно лечение с тези продукти те трябва да се прилагат с повишено внимание; изисква се често мониториране на серумните концентрации на калий.

Ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол)

Пациенти, получаващи съпътстващо Ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), може да бъдат изложени на повишен риск от хиперкалиемия (вж. точка 4.4)..

Лекарствени продукти, които се прилагат по време на хирургични интервенции

Ефектите на недеполяризиращите миорелаксанти, преанестетиците и анестетиците, използвани в хирургията (напр. тубокурарин хлорид и галамин триетйодид) могат да бъдат усилены от хидрохлоротиазид; възможно е да се наложи промяна на дозата. Водният и електролитен дисбаланс трябва да бъдат мониториран и коригиран преди хирургичната намеса, ако е възможно. При пациенти, подлежащи на хирургична интервенция се изисква повишено внимание при едновременно прилагане на фозиноприл/хидрохлоротиазид и пресорни агенти (напр. норепинефрин). Преанестетиците и анестетиците трябва да бъдат прилагани в редуцирани дози и ако е възможно лечението с хидрохлоротиазид да бъде преустановено една седмица преди оперативната намеса.

Повлияване на серологичните изследвания:

При употреба на фозиноприл/хидрохлоротиазид може да се измерят фалшиво ниски плазмени концентрации на дигоксин, когато се доказват чрез абсорбционен метод за насищане на активен въглен. Препоръчва се използване на други китове с антитела. Терапията с фозиноприл/хидрохлоротиазид трябва да се прекрати няколко дни преди провеждането на тестове за паратиреоидната функция.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

АСЕ инхибитори:

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

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след прием на АСЕ инхибитори по време на първия триместър от бременността не са убедителни, въпреки това слабо повишен риск не може да бъде изключен. Пациентките, планиращи бременност трябва да преминат на подходяща алтернативна антихипертензивна терапия с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност, освен ако продължаването на терапията с АСЕ инхибитори не се счита за крайно необходимо. При установяване на бременност лечението с АСЕ инхибитори се прекратява незабавно и се назначава подходяща алтернативна терапия.

Известно е, че приемането на АСЕ инхибитори по време на втория и третия триместър от бременността води до фетотоксичност (понижена бъбречна функция, олигохидрамниоза, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония и хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). При лечение с АСЕ инхибитори по време на втория триместър от бременността се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция.



черепа. Деца, чиито майки са били изложени на ACE инхибитори по време на бременността трябва да бъдат наблюдавани внимателно за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид

Опитът с прилагане на хидрохлоротиазид по време на бременност е ограничен, особено по време на първия триместър. Проучванията върху животни са недостатъчни.

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Като се има предвид фармакологичният механизъм на действие на хидрохлоротиазид употребата му по време на втория и третия триместър може да компрометира фето-плацентарната перфузия и да причини фетални и неонатални ефекти като иктер, нарушен електролитен баланс и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се употребява за терапия на гестационен едем, гестационна хипертония или преeklampсия поради риск от понижаване на плазмения обем и плацентарна хипоперфузия, без благоприятен ефект върху хода на заболяването.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за лечение на есенциална хипертония при бременни жени, освен в редки ситуации, когато не може да се приложи друго лечение.

Кърмене

Фозиноприл

Информацията за прилагане на фозиноприл по време на кърмене е ограничена, поради което комбинацията фозиноприл/хидрохлоротиазид не се препоръчва за употреба в този период, като се предпочита използването на алтернативна терапия с по-добре установен профил на безопасност, особено при кърмене на новородени или недоносени деца.

Хидрохлоротиазид:

Хидрохлоротиазид се екскретира в майчиното мляко в малки количества. Тиазидите във високи дози водят до интензивна диуреза и могат да потиснат лактацията. Употребата на фозиноприл/хидрохлоротиазид по време на кърмене не се препоръчва. Ако по време на кърмене се налага лечение с фозиноприл/хидрохлоротиазид трябва да се прилага възможно най-ниската доза.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При шофиране и работа с машини трябва да се има предвид, че понякога може да се появи замаяване или обща отпадналост. Това е по-вероятно при започване на терапията, при промяна на дозата или при едновременна употреба на алкохол, като зависи от индивидуалната чувствителност.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по системно-органи класове и в зависимост от честотата на тяхната проява по следния начин: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Инфекции и инфестации:

Чести: инфекции на горните дихателни пътища.

С неизвестна честота: фарингит, ринит.

Нарушения на кръвта и лимфната система:

С неизвестна честота: лимфаденопатия, левкопения, неутропения, агранулоцитоза, тромбоцитопения, анемия (вкл. апластична и хемолитична анемия).

Нарушения на метаболизма и храненето:

С неизвестна честота: подагра, хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза.

Психични нарушения

С неизвестна честота: депресия, нарушено либидо.



Нарушения на нервната система:

Чести: главоболие, замаяност.

С неизвестна честота: сомнолентност, парестезии, хипоестезия, синкоп, цереброваскуларни инциденти.

Нарушения на очите:

С неизвестна честота: зрителни нарушения.

Нарушения на ухото и лабиринта:

С неизвестна честота: тинитус, вертиго.

Сърдечни нарушения:

С неизвестна честота: аритмия, ангина пекторис, инфаркт на миокарда.

Съдови нарушения:

С неизвестна честота: хипотония, ортостатична хипотония, клаудикацио интермитенс, некротизиращ васкулит, зачервяване.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Чести: кашлица.

С неизвестна честота: синусова конгестия, респираторен дистрес, пневмонити, белодробен оток, бронхоспазъм.

Стомашно-чревни нарушения:

С неизвестна честота: гадене, повръщане, диария, болки в областта на корема, диспепсия, гастрит, езофагит, панкреатит, дисгеузия.

Хепатобилиарни нарушения:

С неизвестна честота: хепатит, застойна жълтеница.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

С неизвестна честота: ангиоедем, обрив, синдром на Stevens-Johnson, пурпура, пруритус, уртикария, реакции на фоточувствителност.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Чести: мускулно-скелетни болки.

С неизвестна честота: миалгия, мускулни спазми, артралгия.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

С неизвестна честота: полакиурия, дизурия, бъбречна недостатъчност.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

С неизвестна честота: сексуална дисфункция.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Чести: умора.

С неизвестна честота: едем, болки в областта на гърдите, астения, пирексия.

Изследвания:

С неизвестна честота: отклонения в стойностите на чернодробните тестове (повишени стойности на трансаминазите, лактат-дехидрогеназата, алкалната фосфатаза в кръвта и серумния билирубин), отклонения в стойностите на: серумните електролити, пикочната киселина в кръвта, глюкозата в кръвта, магнезия в кръвта, холестерола, триглицеридите, албумин в серума.



По време на клинични проучвания с фозиноприл/хидрохлоротиазид, честотата на нежеланите събития при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) е подобна на тази при по-млади пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9. Предозиране

Няма информация за специфично лечение при предозиране с фозиноприл/хидрохлоротиазид; лечението е симптоматично и поддържащо. Терапията с фозиноприл/хидрохлоротиазид трябва да бъде преустановена и пациентите да се наблюдават внимателно. Предлаганите мерки включват предизвикване на повръщане и/или лаваж на стомаха, корекция на дехидратацията, електролитния дисбаланс и хипотонията чрез установените процедури.

Фозиноприлат слабо се отстранява чрез хемодиализа или перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АСЕ инхибитори и диуретици, АТС код: C09BA09.

Фозикард Плюс е комбиниран антихипертензивен продукт съдържащ фозиноприл натрий, инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим и хидрохлоротиазид, тиазиден диуретик.

Механизъм на действие

Фозиноприл натрий:

Фозиноприл натрий е естерен предшественик на дълго действащия 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 да 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 също повлиява разграждането на брадикинина, което също може да допринася за антихипертензивния ефект; фозиноприл има терапевтичен ефект при пациенти с ниско-ренинова хипертония.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид е сулфонамиден диуретик с антихипертензивен ефект. Той действа на ниво дистални бъбречни тубули, като участва в реабсорбцията на електролити и повишава екскрецията на натриеви и хлорни йони в почти еквивалентни количества. Загубата на натрий се последва от загуба на калий, магнезий, бикарбонати и вода. Екскрецията на калций може да бъде редуцирана.

Фармакодинамични ефекти

Фозиноприл натрий:



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 час. 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.

Хидрохлоротиазид:

Механизмът на антихипертензивно действие на тиазидните диуретици не е уточнен. Те обичайно не повлияват нормалното артериално налягане.

След перорално приложение диурезата започва до 2 часа, достига пиково ниво след 3 - 6 часа и продължава 6 - 12 часа. Антихипертензивният ефект започва след 3 - 4 дни и може да продължи до една седмица след прекратяване на лечението.

Клинична ефикасност и безопасност

Фозиноприл натрий/Хидрохлоротиазид:

До момента няма изследвания, анализиращи сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност при употребата на фиксираната комбинация фозиноприл натрий/хидрохлоротиазид. В епидемиологични проучвания е установено, че сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност се редуцират при продължителна терапия с хидрохлоротиазид.

Фозиноприл и хидрохлоротиазид имат антихипертензивен и диуретичен ефект.

Фозиноприл и хидрохлоротиазид могат да бъдат използвани самостоятелно и в комбинация за лечение на хипертония.

В клинични проучвания, антихипертензивният ефект на фозиноприл и хидрохлоротиазид е бил синергичен.

Максимално редуциране на кръвното налягане е постигнато 2 до 6 часа след приложение на комбинацията, като антихипертензивният ефект е продължил над 24 часа.

Фозиноприл може да намали калиевата загуба, предизвикана от хидрохлоротиазид.

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна



терапия с АСЕ инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокатор при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

5.2. Фармакокинетични свойства

Фозиноприл натрий:

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.

Биотрансформация

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 глюкуронид (неактивен), а останалите около 5 % като 4-хидрокси метаболит на фозиноприлат (активен).

Елиминиране

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 ml/min/1,73 m²), общият телесен клирънс на фозиноприлат е приблизително половината от наблюдавания при пациенти с нормална бъбречна функция, докато абсорбцията, бионаличността и свързването с плазмените протеини не се променят значимо. Клирънсът на фозиноприлат не варира в зависимост от степента на бъбречната недостатъчност; намаляването на бъбречното елиминиране се компенсира от повишаване на хепатобилиарната елиминация. При пациенти с тежка степен на бъбречна недостатъчност, включително терминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 10 ml/min/1,73 m²), се наблюдава леко повишаване на стойностите на AUC (по-малко от два пъти от нормалните стойности).

При пациенти с чернодробна недостатъчност (алкохолизъм или билиарна цироза), хидролизата на фозиноприл 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.

Хидрохлоротиазид:

Бионаличност



След перорално приложение, хидрохлоротиазид се резорбира в гастроинтестиналния тракт в около 80 %. Системната бионаличност е 71 ± 15 %.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини е 65 %; относителния обем на разпределение е 0,5 - - 1,1 l/kg.

Биотрансформация и екскреция

Хидрохлоротиазид се екскретира в здрави хора в повече от 95 % в непроменен вид чрез бъбреците.

Полуживот

Полуживотът на хидрохлоротиазид е 2,5 часа при нормална бъбречна функция. Той се увеличава при увредена бъбречна функция и е около 20 часа при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност.

Диуретичният ефект се появява в рамките на 1 - 2 часа. Продължителността на диуретичния ефект е 10 - 12 часа в зависимост от дозата, като продължава до 24 часа.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Фозиноприл натрий:

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 фозиноприл не оказва 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 фозиноприл 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.

Хидрохлоротиазид:

Изследванията на острата и хронична токсичност показват, че хидрохлоротиазид е сравнително ниско токсичен.

Хидрохлоротиазид не оказва ефекти върху фертилитета, не е генотоксичен и не притежава канцерогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат,

Прежелатинизирано нишесте,

Кроскармелоза натрий,

Глицерол дибехенат,

Лактоза монохидрат (Таблетозе 80),

Оцветител РВ-23601 (титанов диоксид, жълт железен оксид Е 172, червен железен оксид Е 172).



6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

При температура под 25°C.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

По 10 или по 14 броя таблетки в блистери от Al/Al фолио.

По 2 блистера с по 14 броя таблетки в картонена кутия.

По 3 блистера с по 10 броя таблетки в картонена кутия.

PP контейнер по 28 и по 30 броя таблетки.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

„Актавис“ ЕАД
ул. „Атанас Дуков“ № 29
1407 София
България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег.№ 20060830

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

Дата на първо разрешаване: 29.12.2006 г.

Дата на последно подновяване: 07.03.2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

