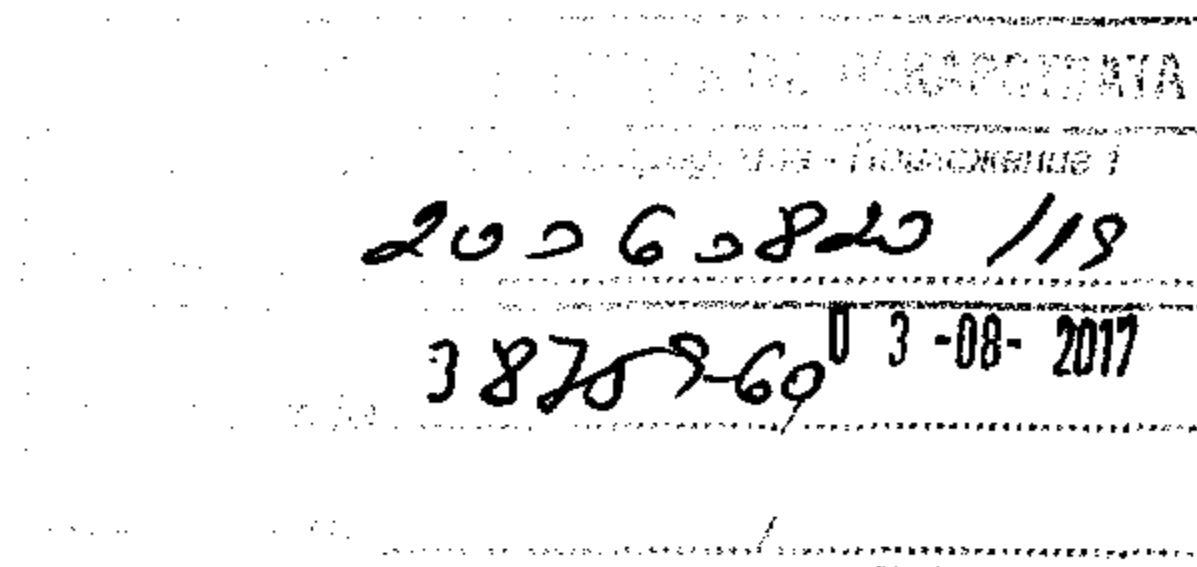


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Фозикард 10 mg таблетки
Fosicard 10 mg tablets

Фозикард 20 mg таблетки
Fosicard 20 mg tablets



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка Фозикард съдържа 10 mg или 20 mg фозиноприл натрий (*fosinopril sodium*).

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Фозикард 10 mg - бели или почти бели, плоски, кръгли 8 mm таблетки, с надпис „FL10”.
Фозикард 20 mg - бели или почти бели, плоски, кръгли 8 mm таблетки, с надпис „FL20”.

Помощни вещества с известно действие: лактоза монохидрат.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

- Лечение на артериална хипертония
- Лечение на сърдечна недостатъчност

4.2. Дозировка и начин на употреба

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.

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

• Артериална хипертония:

Фозиноприл натрий може да се използва като монотерапия или в комбинация с други класове антихипертензивни лекарствени продукти (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

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 реновазална 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 повиши.

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. Затова при такива пациенти се препоръчва повишено внимание, тъй като е възможно те да са с намален циркулиращ обем или соли. 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 отговора на артериалното налягане. Ако е необходимо, диуретичната терапия може да бъде продължена (вж. точка 4.4 и 4.5). При пациенти, които вече приемат диуретици се препоръчва лечението с фозиноприл натрий да започва 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 към дигиталисовите гликозиди. Препоръчаната 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 постепенно 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 внимателно покачване на дозата на фозиноприл след ефективно 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. точка 4.4).

Пациенти с бъбречна недостатъчност

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

Пациенти с увредена чернодробна функция

Препоръчителната начална доза е 10 mg дневно, като е необходимо повишено внимание. При пациенти с чернодробно увреждане скоростта на хидролиза може да бъде забавена без да намалява осезаемо. В тази група пациенти има доказателство за редуциран чернодробен клирънс на фозиноприл натрий с компенсаторно увеличаване на бъбречната екскреция.

Педиатрична популация

Използването на лекарствения продукт в тази възрастова група не се препоръчва. Има ограничен опит от клинични проучвания за 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. Подходяща дозова форма не е налична за деца с тегло под 50 kg.

Пациенти в старческа възраст (над 65 години)

Не се налага понижаване 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.



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

4.3. Противопоказания

- Фозиноприл натрий е противопоказан при пациенти, които са свръхчувствителни към фозиноприл, към други инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Едновременната употреба на фозиноприл 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 противопоказания и специални предупреждения при употреба

Ангиоедем в областта на главата и шията

Ангиоедем, е бил наблюдаван при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително фозиноприл натрий. Ако ангиоедемът включва езика, глотиса или ларинкса, може да се наблюдава обструкция на дихателните пътища и изходът може да бъде фатален. Незабавно трябва да се предприеме спешна терапия. Оток, ограничаващ се до лицето, лигавицата на устата, устните и крайниците, обикновено преминава след прекъсване на терапията с фозиноприл, но някои случаи изискват специална терапия.

Свръхчувствителност/ангиоедем

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 ангиоедем (т. е. оток на дихателните пътища или езика, със или без нарушение на дишането) (вж. точка 4.5).

Интестинален ангиоедем

Рядко се съобщава за интестинален ангиоедем при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори. Пациентите се оплакват от болка в областта на корема (със или без гадене и повръщане); в някои случаи липсват данни за предшестващи прояви на ангиоедем на лицето и C-1 естеразните нива са били в норма. Ангиоедемът е диагностициран с помощта на процедури като КАТ на коремни органи или ултразвук, или по време на хирургична намеса, като симптомите са преминали след прекратяване на лечението с АСЕ инхибитора. Интестиналният ангиоедем трябва да се включва в диференциално-диагностичния план при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, с оплаквания от болки в областта на корема.

Анафилактични реакции по време на десенсибилизация

Двама пациенти, подложени на десенсибилизиращо лечение с отрова от хименоптера, получаващи друг АСЕ инхибитор, еналаприл, са получили живото-застрашаващи анафилактични реакции. При същите пациенти тези реакции са били избегнати, когато АСЕ инхибиторът временно е бил спрян, но те са се появили отново при повторно приложение по невнимание. Поради това се изисква внимание при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, подложени на десенсибилизиращи процедури.

Анафилактични реакции по време на диализа с мембрани с висока пропускливост и LDL афереза

Анафилактични реакции се съобщават при пациенти, хемодиализирани с диализни мембрани с висока пропускливост, докато са на терапия с АСЕ инхибитори. Анафилактични реакции се съобщават също при пациенти, подложени на LDL (ниско-плътностна липопротеинова) афереза с декстран сулфатна абсорбция. При тези пациенти с внимание трябва да се използват друг тип диализни мембрани или друг клас лекарствени продукти.

Неутропения/Агранулоцитоза

АСЕ инхибитори рядко причиняват агранулоцитоза и потискане на костномозъчната функция.



това по-често се наблюдава при пациенти с бъбречни увреждания, особено ако имат придружаващи съдово-колагенни заболявания като системен лупус еритематодес или склеродермия. Трябва да се има предвид мониторирането на левкоцитите при тези пациенти.

Хипотония

Фозиноприл натрий рядко се свързва с появата на хипотония при неусложнена хипертонична болест. Подобно на други АСЕ инхибитори, симптоматична хипотония по-често настъпва при пациенти със загуба на вода и соли, поради лечение с диуретици и/или ограничаване на солта, или при пациенти, провеждащи диализно лечение. Загубите на вода и/или соли се коригират преди започване на терапия с фозиноприл. Преходен хипотоничен отговор не е противопоказание за продължаване на лечението с фозиноприл след съответна заместителна терапия.

При пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, с или без бъбречна недостатъчност, терапията с АСЕ инхибитор може да причини прекомерна хипотония, която може да бъде свързана с олигурия или азотемия и рядко с остра бъбречна недостатъчност и смърт. При тези пациенти терапията с фозиноприл натрий трябва да започне под строг лекарски контрол и да се следи стриктно през първите 2 седмици от лечението и когато дозата на фозиноприл натрий или диуретика се увеличава. Внимателно трябва да се намалява дозата на диуретика при пациенти с нормално или ниско артериално налягане, които са лекувани с диуретици или са хипонатриемични.

Хипотонията не е причина *per se* за спиране на лечението с фозиноприл. Степента на намаление на артериалното налягане е най-голяма в началото на лечението; този ефект се стабилизира до една или две седмици и обикновено артериалното налягане се връща към изходното ниво от преди лечението без намаляване на терапевтичния ефект.

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 заболеваемост и смъртност

Когато се използват по време на бременността, АСЕ инхибиторите могат да увредят или да причинят дори смърт на развиващия се фетус.

Чернодробна недостатъчност

Рядко АСЕ инхибиторите се свързват със синдром, който започва с холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром е неясен. Пациенти, получаващи АСЕ инхибитори, които са развили жълтеница или значително покачване на чернодробните ензими, трябва да спрат приемането на АСЕ инхибитори и да получат съответната медицинска помощ.



Увредена бъбречна 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 през първите няколко седмици от лечението.

При някои хипертоници без установени предшестващи бъбречни съдови заболявания, се наблюдава увеличаване 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 понижаване на дозата на фозиноприл.

При пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност, чиято бъбречна функция може да зависи от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, лечението с АСЕ инхибитор може да доведе до олигурия и/или прогресивна азотемия и рядко до остра бъбречна недостатъчност и/или смърт.

Увредена чернодробна функция

Пациенти с увредена чернодробна функция могат да имат повишени стойности на фозиноприл. При изследване на пациенти с алкохолна или билиарна цироза, общият клирънс на фозиноприлат е бил намален и плазмената АUC се е удвоила приблизително.

Хиперкалиемия

Повишаване на нивото на серумния калий е наблюдавано при някои пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително фозиноприл. Пациенти с риск за развитие на хиперкалиемия са тези с бъбречна недостатъчност, захарен диабет, хипоалдостеронизъм и приемащи калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки и/или калий-съдържащи заместители на солта или други лекарства, свързани с повишаване на серумния калий (напр. хепарин, ко-тримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол). Ако се счита за подходящо прилагането на описаните по-горе продукти се препоръчва редовно проследяване на серумния калий (вж. точка 4.5).

Кашлица

При лечение с АСЕ инхибитори, включително фозиноприл, се съобщава за появата на кашлица. Тя е непродуктивна, персистираща и преминава след прекратяване на лечението. Предизвиканата от АСЕ инхибитор кашлица трябва да се предвиди в диференциалната диагноза при появата на кашлицата.

Хирургия/Анестезия

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

Употреба в педиатрията

Безопасността и ефективността при деца не са установени.

Употреба в гериатрията

Сред пациентите, получавали фозиноприл натрий в клинични проучвания, не е наблюдавана разлика в ефективността и безопасността при по-възрастни пациенти (над 65 години) и при по-млади пациенти. Въпреки това не може да се изключи по правило една по-висока чувствителност при възрастни индивиди.

Пациенти с редки наследствени проблеми, като галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.



4.5. Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

Антиацидни средства

Антиацидните 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.

Литий

Съобщава се за увеличени серумни нива на литий и риск от литиева токсичност при пациенти, които получават АСЕ инхибитори едновременно с литий. Едновременното използване на фозиноприл и литий трябва да става предпазливо, като се препоръчва да се следят често серумните нива на литий.

Инхибитори на ендогенната простагландинова синтеза

Съобщава се, че индометацин може да намали антихипертензивния ефект на други АСЕ инхибитори, особено в случаите на нискоренинова хипертония. Други нестероидни противовъзпалителни средства (напр. ацетилсалицилова киселина) могат да имат подобен ефект.

Диуретици

Пациенти, получаващи диуретици, и особено тези, при които диуретичната терапия е предписана отскоро, както и тези със сериозно ограничаване на солта в диетата или на диализа, могат да имат рязко спадане на кръвното налягане, най-често в първите часове след началната доза на фозиноприл.

Калиеви добавки и калий-съхраняващи диуретици

Използването на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен, амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол едновременно с фозиноприл може да повиши риска от развитие на хиперкалиемия. Необходимо е внимателно мониториране на серумния калий.

Влияние върху серологичните изследвания

Фозиноприл натрий може да доведе до фалшиво ниски стойности на серумния дигоксин, определяни с метода на абсорбция с въглен. Други китове, използващи антигяло-белязани епруветки, могат да се използват вместо него. Терапията с фозиноприл натрий трябва да се преустанови няколко дни преди провеждане на тестове за функция на паращитовидните жлези.

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).

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).

Ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол)

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



4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност:

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 при хора (понижена бъбречна функция, олигохидроамниоза, 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 и черепа. Новородени, чиито майки са били изложени на АСЕ инхибитори по време на бременността трябва да бъдат наблюдавани внимателно за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Информация относно употребата на фозиноприл в периода на кърмене е ограничена, поради което не се препоръчва неговата 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.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефекти върху способността за шофиране и работа с машини. В началото на лечението с фозиноприл може да се наблюдава кратковременно поява на отпадналост и световъртеж, което да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, които е възможно да се наблюдават при употреба на фозиноприл са представени съгласно MedDRA системно-органични класове и са класифицирани в зависимост от честотата на тяхната проява по следния начин: много чести (> 1/10), чести (> 1/100, < 1/10), нечести (> 1/1 000, < 1/100), редки (> 1/10 000, < 1/1 000), много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органични класове	Честота	Терми по MedDRA
Инфекции и инфестации	Чести	Инфекция на горните дихателни пътища, фарингит, ринит, вирусна инфекция
	Неизвестна	Пневмония, ларингит, синусит, трахеобронхит
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неизвестна	Лимфаденопатия, левкопения, неутропения, еозинофилия
Нарушения на метаболизма и храненето	Неизвестна	Подагра, нарушение на апетита, промени на теглото, понижен апетит, хиперкалиемия
Психични нарушения	Чести	Промени в настроението, нарушение на съня



	Неизвестна	Депресия, нарушение в поведението, състояние на обърканост
Нарушения на нервната система	Чести	Замаяност, главоболие, парестезия
	Нечести	Синкоп
	Неизвестна	Церебрален инфаркт, преходен исхемичен пристъп, тремор, нарушение на равновесието, нарушение на паметта, сомнолентност, мозъчно съдов инцидент
Нарушения на очите	Чести	Нарушения на очите, зрителни увреждания
Нарушения на ухото и лабиринта	Неизвестна	Тинитус, вертиго, болка в ушите
Сърдечни нарушения	Чести	Аритмия, палпитации, ангина пекторис
	Нечести	Сърдечен арест, инфаркт на миокарда, тахикардия, кардио-респираторен арест, нарушения в проводимостта
Съдови нарушения	Чести	Хипотония, ортостатична хипотония
	Нечести	Шок
	Неизвестна	Хипертонична криза, периферно-съдово заболяване, кръвоизлив, хипертония, зачервяване
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Кашлица, заболяване на синусите
	Неизвестна	Диспнея, бронхоспазъм, белодробна конгестия, дисфония, епистаксис, синусит, плеврална болка
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Гадене, повръщане, диария, болка в корема, диспепсия, дисгеузия
	Неизвестна	Панкреатит, оток на езика, дисфагия, увреждане на устната кухина, абдоминална дистензия, запек, флатуленция, сухота в устата
Хепатобилиарни нарушения	Неизвестна	Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив
	Нечести	Ангиедем
	Неизвестна	Хиперхидроза, екхимоза, пруритус, дерматит, уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Болка в мускулите и костите, миалгия
	Неизвестна	Мускулна слабост, артрит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Нарушение в уринирането
	Неизвестна	Бъбречна недостатъчност
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Сексуална дисфункция
	Неизвестна	Нарушение на простатата
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора, болка в гърдите, оток, астения
	Неизвестна	Периферен оток, болка, пирексия
Изследвания	Неизвестна	Повишаване на телото, абнормни резултати от изследвания на чернодробната функция

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

Хипотония или синкоп са били причина за прекратяване на терапията при 0,3 % от пациентите.

Симптомокомплекс, състоящ се от кашлица, бронхоспазъм и еозинофилия е наблюдаван при двама пациенти, лекувани с фозиноприл.



Педиатрична популация

Данните за безопасност при педиатричната популация, получаваща фозиноприл все още са ограничени, експозицията е била оценена само в краткосрочен план. В рандомизирани клинични изпитвания при 253 деца и юноши, на възраст от 6 до 16 години са настъпили следните нежелани събития на 4-та седмица на 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 /СК/ (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.

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 специфична информация за лечение на предозирането с фозиноприл натрий. То е симптоматично и поддържащо. Терапията с фозиноприл натрий се прекратява и пациентите се проследяват внимателно. Предлаганите мерки включват предизвикване на повръщане и/или стомашна промивка, както и коригиране на хипотонията по приетите процедури.

Фозиноприл се отстранява в малка степен чрез хемодиализа или перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АСЕ инхибитори, АТС код: С09АА09

Механизъм на действие

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 нискоренинова хипертония.

При пациенти със сърдечна недостатъчност се счита, че благоприятният ефект на фозиноприл се дължи главно на супресия на ренин-ангиотензин-алдостероновата система; потискането на ангиотензин-конвертиращия ензим води до намаляване както на преднатоварването, така и на следнатоварването.

Фармакодинамични ефекти

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 хиповолемиа (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 в следствие на сърдечна недостатъчност.

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

Педиатрична популация

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 253 деца и юноши, на възраст 6 - 16 години с хипертония или високо-нормално кръвно налягане. В края на четирите седмици на лечение, средната редуция от изходното ниво в систоличното кръвно налягане е било сходно за деца лекувани с ниски, средни и високи дози фозиноприл. Не се наблюдава връзка доза-отговор и при 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.

Клинична ефикасност и безопасност

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 ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер 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 наблюдават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.



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.

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 кумулиране 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.

Ограничени фармакокинетични данни при деца и юноши са били предоставени от едно фармакокинетично проучване с приложение на единична доза при 19 пациенти с хипертония, на възраст от 6 до 16 години, които са получавали 0,3 mg/kg от разтвор на фозиноприл. Трябвало е да бъде установено дали AUC и C_{max} стойностите на фозиноприлат (активна форма на фозиноприл) при деца на възраст от 6 до 16 години са били сравними с тези наблюдавани при възрастни, приемащи 20 mg фозиноприл 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 приложение, генотоксичност и канцерогенен потенциал.



Проучванията за репродуктивна токсичност са показали, че фозиноприл няма негативни ефекти върху фертилитета и репродукцията при плъхове и не е тератогенен. За ACE 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 ACE 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Кроскармелоза натрий
Прежелатинизирано нишесте
Микрокристална целулоза
Глицерол дибехенат

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Таблетки по 10 mg и 20 mg.
Таблетки по 10 броя или по 14 броя в блистери от Al/Al фолио.
2 блистера по 14 броя таблетки в картонена кутия.
3 блистера по 10 броя таблетки в картонена кутия.
Банки 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. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Фозикард 10 mg: рег.№ 20060820

Фозикард 20 mg: рег.№ 20060819

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

Дата на първо разрешаване: 29.12.2006 г.

Дата на последно подновяване: 25.04.2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

