

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Моноприл 20 mg таблетки  
Monopril 20 mg tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка съдържа 20 mg фозиноприл натрий (Fosinopril Sodium).

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	9900350
Разрешение №	BG/MK/MP-5690
Срок на действие	09.09.2021

Помощно вещество с известно действие: лактоза

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

Бели, плоски таблетки с форма на диамант, унилог номер 158 от едната страна и звезда от другата.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

**Хипертония:** Моноприл е показан за лечение на хипертония. Може да се използва самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни средства (например тиазидни диуретици) (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

**Сърдечна недостатъчност:** Моноприл е показан за лечение на сърдечна недостатъчност в комбинация с диуретици (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1). При тези пациенти фозиноприл подобрява симптомите и поносимостта към физическа работа, намалява тежестта на сърдечната недостатъчност и намалява честотата на хоспитализация поради сърдечна недостатъчност. За да се постигне полезния ефект на фозиноприл, не е необходимо съпътстващо лечение с дигоксин.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

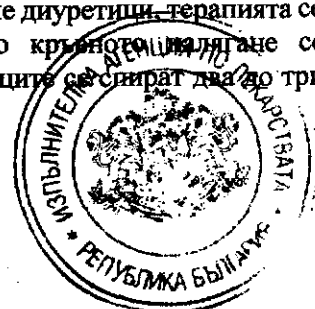
Дозировката трябва да се индивидуализира.

#### Възрастни

##### Хипертония:

Започването на терапията изисква съобразяване с настоящата антихипертензивна терапия, степента на покачване на артериалното налягане, ограничаването на солта и/или течностите и други клинични обстоятелства. Ако е възможно, се спира предхождащата терапия за няколко дни преди началото на лечение с Моноприл.

Препоръчаната начална доза Моноприл е 10 mg веднъж на ден. Терапията се коригира в зависимост от отговора на артериалното налягане. Обикновено дозировката варира от 10 до 40 mg веднъж дневно. Ако артериалното налягане не може да се контролира добре със самостоятелното приложение на Моноприл, може да се прибавят и диуретици (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1). Ако Моноприл се прилага при пациенти, получавали вече диуретици, терапията се провежда под строг лекарски контрол за няколко часа, докато кръвното налягане се стабилизира. За да се редуцира възможността от хипотония, диуретиците се спират два до три дни преди да се започне терапия с Моноприл.



**Сърдечна недостатъчност:**

Препоръчаната начална доза Моноприл е 10 mg веднъж на ден. Терапията се започва под строг лекарски контрол. Ако началната доза на Моноприл се понася добре, дозата може да се титрира на седмични интервали съответно на клиничния отговор до 40 mg еднократно на ден. Появата на хипотония след началната доза не изключва внимателното титриране на дозата с Моноприл след ефективно лечение на хипотонията. Моноприл трябва да се прилага заедно с диуретици (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1)..

**Педиатрична популация**

Приложението при тази възрастова група не се препоръчва.

Безопасността и ефикасността при деца не са установени.

Има ограничен опит от клинични изпитвания за приложението на фозиноприл при 6-годишни и по-големи деца с хипертония. Не е определена оптимална доза за деца от каквато и да е възраст. Няма подходяща лекарствена форма, която да се дозира за деца, тежащи по-малко от 50 kg.

**Пациенти в старческа възраст:**

Не е необходимо намаляване на дозата при пациенти с клинично нормална бъбречна и чернодробна функция, тъй като не са открити значителни различия във фармакокинетичните параметри или в антихипертензивния ефект на фозиноприлат, сравнени с тези при по-млади пациенти. (Вж. т. 5.2 Фармакокинетични свойства.)

**Бъбречно увреждане:**

Поради двойния път на екскреция на фозиноприлат, обикновено не е необходимо намаляване на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция. (Вж. т. 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба, *Увредена бъбречна функция.*)

**Чернодробно увреждане:**

Поради двойния път на екскреция на фозиноприлат, обикновено не е необходимо намаляване на дозата при пациенти с увредена чернодробна функция. (Вж. т. 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба, *Увредена чернодробна функция.*)

**4.3. Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Моноприл е противопоказан при:

- пациенти, свръхчувствителни към фозиноприл, други ACE инхибитори или някое от помощните вещества.
- при анамnestични данни за ангионевротичен оток свързан с употреба на ACE инхибитор



- по време на 2-3 триместър от бременността

Едновременната употреба на Моноприл с алискирен-съдържащи продукти е противопоказна при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (виж точки 4.5 и 5.1).

Съпътстваща употреба при терапия със сакубитрил/валсартан. Фозиноприл натрий не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. също точки 4.4 и 4.5).

#### 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### *Анафилактоидни и други подобни реакции*

Поради това, че ангиотензин-конвертиращият ензим е важен за разграждането на ендогенния брадикинин, пациенти получавали АСЕ инхибитори, включително фозиноприл, са обект на различни нежелани лекарствени реакции, вариращи от относително леки, като кашлица до тежки, както следва:

**Ангиоедем в областта на главата и шията:** Ангиоедем, включващ крайниците, лицето, устните, лигавиците, езика, глотиса или ларинкса са били наблюдавани при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително фозиноприл. Ако ангиоедемът включва езика, глотиса или ларинкса, може да се наблюдава обструкция на дихателните пътища и изходът може да бъде фатален. Спешната терапия включва, но не се ограничава с, подкожно приложение на разтвор 1:1000 на епинефрин, който се назначава веднага. Оток, ограничаващ се по лицето, лигавицата на устата, устните и крайниците, обикновено се разнася след прекъсване на терапията с фозиноприл; някои случаи изискват специална терапия.

**Интестинален ангиоедем:** Рядко се съобщава за интестинален ангиоедем при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори. Пациентите се оплакват от коремна болка (със или без гадене и повръщане); в някои случаи липсват данни за предшестващи прояви на ангиоедем на лицето и С-1 естеразните нива са били в норма. Ангиоедемът е диагностициран с помощта на процедури като КТ на коремни органи или ултразвук, или по време на хирургична намеса, като симптомите са преминали след спиране 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 корема.

**Анафилактоидни реакции по време на десенсибилизация:** Двама пациенти, подложени на десенсибилизиращо лечение с отрова от хименоптера, получаващи друг АСЕ инхибитор, еналаприл, са получили живото-застрашаващи анафилактоидни 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.

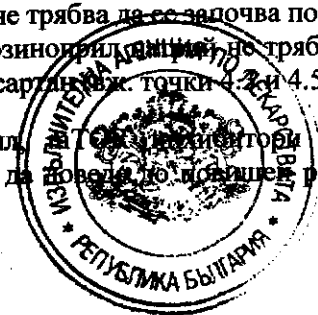
**Анафилактоидни реакции по време на диализа с мембрани с висока пропускливост и LDL афереза:** Анафилактоидни реакции се съобщават при пациенти, хемодиализирани с диализни мембрани с висока пропускливост, докато са на терапия с АСЕ инхибитори.

Анафилактоидни 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 друга група лекарства.

##### **Свърхчувствителност/ангиоедем:**

Съпътстваща употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана поради повишен риск от ангиоедем. Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза фозиноприл натрий. Лечение с фозиноприл натрий не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.4 и 4.5).

Съпътстваща употреба на АСЕ инхибитори с рацекадотрил, Телесартапидин и Телесартан (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да увеличи по-нататък риска от



ангиодем (напр. оток на дихателните пътища и езика, със или без нарушение на дишането) (виж точка 4.5).

Необходимо е да се подходи с повишено внимание, когато се започва лечение с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр, сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин при пациент, който вече приема АСЕ инхибитор.

#### **Неутропения/Агранулоцитоза:**

АСЕ инхибитори рядко причиняват агранулоцитоза и потискане на костно мозъчната функция; това по-често се наблюдава при пациенти с бъбречни увреждания, особено ако имат придружаващи съдово-колагенни заболявания като системен лупус еритематозес или склеродермия. Трябва да се има предвид мониторирането на левкоцитите при тези пациенти.

#### **Хипотония**

Моноприл рядко се свързва с появата на хипотония при пациенти с неусложнена хипертонична болест. Подобно на други АСЕ инхибитори, симптоматичната хипотония по-често настъпва при пациенти със загуби 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, със 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 Моноприл трябва да започне под строг лекарски контрол; да се следи стриктно през първите 2 седмици от лечението и когато дозата на фозиноприл 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. Известно намаляване на системното артериално налягане е чест и желан ефект след започване на терапия с фозиноприл при пациенти със сърдечна недостатъчност. Степента на намалението е най-голяма в началото на лечението; този ефект се стабилизиращо една или две седмици и обикновено артериалното налягане се връща към изходно ниво от преди лечението без намаляване на терапевтичния ефект.

#### **Бременност**

Терапия с АСЕ инхибитори не трябва да бъде започвана по време на бременност. Освен ако продължаването на терапията с АСЕ инхибитор се счита за съществена, пациентки които планират забременяване трябва да бъдат прехвърлени на алтернативни антихипертензивни терапии, които са с установен профил на безопасност по време на бременност. При установяване на бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да бъде спряно незабавно и подходяща алтернативна терапия трябва да бъде започната.

#### **Фетална/неонатална заболяемост и смъртност**

Когато се използва по време на бременността, АСЕ инхибиторите могат да увредят или да причинят дори смърт на развиващия се фетус. Когато се открие бременността, трябва да се спре приемането на Моноприл колкото е възможно по-рано.

Приложението на АСЕ инхибитори по време на втория и третия триместър на бременността се свързва с рискове за фетуса и новороденото, включително хипотония, черепна хипоплазия на новороденото, анурия, обратима и необратима бъбречна недостатъчност и смърт. Докладвани са също олигохидрамниони, вероятно в резултат на намалената бъбречна функция на фетуса, олигохидрамнионите при такива обстоятелства се свързват с контрактури на крайниците на фетуса, кранио-фациални дефекти и хипопластично белодробно развитие. Докладвани са също и недоносване, интраутеринна ретардация и отворен дуктус артериозус.



В последно време, вследствие на експозиция, ограничена до първия триместър на бременността, са докладвани недоносване, отворен дуктус артериозус и други структурни сърдечни малформации, както и неврологични малформации. Когато пациентка забременее, лекарят трябва да положи всички усилия веднага да прекрати приложението на Моноприл.

В редки случаи (вероятно по-рядко от веднъж на всеки хиляда бременности) няма да може да се намери алтернатива на ACE инхибиторите. В тези редки случаи майките трябва да бъдат уведомени за потенциалните рискове за фетусите и трябва да се проведат прегледи с ултразвук, за да се оцени интраамниотичната среда. Ако се забележат олигохидрамниони, лечението с Моноприл трябва да бъде прекратено, освен ако продължаването му не се счете за животоспасяващо за майката. Може да се проведе стрес тест с контракции (contraction stress testing [CST]), non-стрес тест (non-stress test [NST]) или биофизичен профил (biophysical profiling [BP]) в зависимост от седмицата на бременността. Пациентите и лекарите обаче трябва да знаят, че олигохидрамниони може да се появят, чак след като на фетуса е нанесена непоправима вреда.

Новородени с анамнеза на *in utero* експозиция на ACE инхибитори трябва да се наблюдават внимателно за хипотония, олигурия и хиперкалиемия. Ако се появи олигурия, вниманието трябва да бъде насочено към поддържане на кръвното налягане и бъбречната перфузия. Може да са необходими тотална хемотрансфузия или диализа като средства за възстановяване на нормалното кръвно налягане и/или като заместители за нарушената бъбречна функция.

Фозиноприл не се диализира добре от кръвообращението на възрастни чрез хемодиализа или перитонеална диализа. Липсва опит с процедури за пречистване на фозиноприл от кръвообращението на новородени.

Когато фозиноприл е прилаган на бременни плъхове в дози около 80 до 250 пъти (на база mg/kg) по-високи от максималната препоръчвана доза при хора, в техните поколения са наблюдавани три сходни орофациални дефекти и един фетус със *situs inversus*. Не са наблюдавани тератогенни ефекти на фозиноприл при бременни зайци в проучвания с дози до 25 пъти (на база mg/kg) по-високи от максималната препоръчвана доза при хора.

#### ***Чернодробна недостатъчност***

Рядко ACE 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 ACE инхибитори, които са развили жълтеница или значително покачване на чернодробните ензими, трябва да спрат приемането на ACE инхибитори и да получат съответната медицинска помощ.

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

Има данни, че едновременната употреба на ACE 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 ACE 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.

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

#### **Предпазни мерки**

##### **Общи**



**Увредена бъбречна функция:** При пациенти с едностранна или двустранна стеноза на бъбречната артерия, може да настъпи увеличаване на уреята и серумния креатинин по време на лечение с АСЕ инхибитор. Тези увеличения са обикновено обратими след прекъсване на лечението. При тези пациенти трябва да се мониторира бъбречната функция през първите няколко седмици от лечението.

При някои хипертоници без установени предшестващи съдови бъбречни 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 намаляване дозата на Моноприл.

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 нива на фозиноприл. При изследване на пациенти с алкохолна или билиарна цирроза, общият клирънс на фозиноприла е бил намален и плазмената АUC се е удвоила приблизително.

**Серумен калий:** АСЕ инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Ефектът обикновено не е значителен при пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти с нарушена бъбречна функция, захарен диабет, хипоалдостеронизъм обаче и/или при пациенти, приемащи хранителни добавки, съдържащи калий (включително заместители на солта), калий-съхраняващи диуретици или други активни вещества, свързани с повишаване на серумния калий, напр. хепарин, триметоприм или ко-тримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол, и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин-рецепторни блокери, може да възникне хиперкалиемия. Калий-съхраняващите диуретици и ангиотензин-рецепторните блокери трябва да се прилагат внимателно при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, като серумният калий и бъбречната функция трябва да се проследяват (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 спиране на лечението. Предизвиканата от АСЕ инхибитор кашлица се счита за част от диференциалната диагноза при появата на кашлицата.

**Хирургични интервенции/анестезия:** При пациенти, подлежащи на хирургични интервенции или анестезия с лекарствени продукти, които могат да предизвикат хипотензия, фозиноприл може да увеличи хипотензивния отговор.

#### **Педиатрична популация**

Безопасността и ефективността при деца не е установена.

#### **Гериатрична популация**

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

#### **Лактоза**

Пациенти с редки наследствени заболявания като непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

#### **Натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, което може да се каже, че практически не съдържа натрий.



#### 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

*Антиацидни средства* - Антацидните средства (т.е. алуминиев хидроксид, магнезиев хидроксид, симетикон) могат да нарушат абсорбцията на Моноприл. 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 Моноприл 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) и селективни COX-2 инхибитори могат да имат подобен ефект. При възрастни пациенти, с обемен дефицит (включително тези на терапия с диуретик) или с увредена бъбречна функция, едновременното прилагане на НСПВС, включително селективни COX-2 инхибитори с АСЕ инхибитори, *включително* фозиноприл, може да доведе до влошаване на бъбречната функция, включително остра бъбречна недостатъчност. Тези ефекти обикновено са обратими. Периодично проследявайте бъбречната функция при пациенти, приемащи фозиноприл и НСПВС.

*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 и стръмно спадане на кръвното налягане, най-често в първите часове след началната доза на Моноприл.

*Калий-съхраняващи диуретици, хранителни добавки, съдържащи калий или калий-съдържащи заместители на солта*

Въпреки, че серумният калий обикновено остава в рамките на нормалните граници, при някои пациенти, лекувани с фозиноприл натрий, може да възникне хиперкалиемия. Употребата на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), хранителни добавки, съдържащи калий или калий-съдържащи заместители на солта може да доведе до значително повишение на серумния калий. Трябва също да се внимава, когато фозиноприл натрий се прилага едновременно с други средства, които повишават серумния калий, като напр. триметоприм, котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), тъй като е известно, че триметоприм действа като калий-съхраняващ диуретик подобно на амилорид. Поради това не се препоръчва комбинирането на фозиноприл натрий с гореспоменатите лекарства. Ако е показана съпътстваща употреба, те трябва да се използват с повишено внимание и при често проследяване на серумния калий.

*Циклоспорин*

При съпътстваща употреба на АСЕ инхибитори с циклоспорин може да възникне хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий.

*Хепарин*

При съпътстваща употреба на АСЕ инхибитори с хепарин може да възникне хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий.

*С други лекарствени продукти* - Бионаличността на свободния фозиноприл не се променя при едновременно приложение с ацетилсалицилова киселина, хлорталидон, симетидин, дигоксин, хидрохлоротиазид, метоклопрамид, нифедипин, пропранолол, пропантедин или варфарин.



#### Допълнителна информация

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на ACE 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).

#### Лекарства, повишаващи риска от ангиоедем

Съпътстващата употреба на ACE инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като това повишава риска от ангиоедем (вж. точка 4.3 и 4.4).

Съпътстващата употреба на ACE инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

#### Други взаимодействия

##### Взаимодействия с лабораторни тестове

Фозиноприл може да доведе до фалшиво ниски стойности на нивата на серумен дигоксин, определяни с метода на абсорбция с въглен. Други китове, използващи антияло-белязани епруветки, могат да се използват вместо него. Терапията с Моноприл трябва да се прекъсне за няколко дни преди провеждане на тестове за функциите на парацитовидните жлези.

#### **4.6. Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Терапия с ACE инхибитори не трябва да бъде започвана по време на бременност. Освен ако продължаването на терапията с ACE инхибитор се счита за съществена, пациентки които планират забременяване трябва да бъдат прехвърлени на алтернативни антихипертензивни терапии, които са с установен профил на безопасност по време на бременност. При установяване на бременност, лечението с ACE инхибитори трябва да бъде спряно незабавно и подходяща алтернативна терапия трябва да бъде започната.

Приложението на ACE инхибитори по време на втория и третия триместър се свързва с индуциране на фетотоксичност (намалена бъбречна функция, олигохидрамниони, забавено вкостяване на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия). Ако се налага експозиция на ACE инхибитор от втория триместър на бременността се препоръчва ултразвук на бъбречната функция и черепа. Новородени, чиито майки са приемали ACE инхибитори трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотония. (вж. т.4.3 и 4.4)

##### Кърмене

Фозиноприл се открива в кърмата. Поради липсата на информация касаеща употребата на фозиноприл натрий по време на кърмене, употребата му не се препоръчва и се препоръчва алтернативна терапия с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено докато кърмачето е новородено или е недоносено.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Неприложимо.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**





Изследвана е безопасността на Моноприл при повече от 2 100 индивиди в проведени клинични проучвания при пациенти с хипертония и сърдечна недостатъчност, като 400 пациенти са лекувани за една или повече години. Нежеланите реакции при пациенти, получаващи Моноприл, обикновено са леки и преходни.

**Проучвания при пациенти с хипертония:** В плацебо-контролирани клинични проучвания (633 пациенти, лекувани с фозиноприл) продължителността на лечението е била два до три месеца. Прекъсването в резултат на някакви клинични или лабораторни нежелани реакции е било 3,3% за пациентите, лекувани с фозиноприл, и 1,2% при групата с плацебо.

По време на клиничните изпитвания с Моноприл, честотата на нежеланите реакции при пациенти в напреднала възраст (>65 години) е подобна на тази при по-младите.

В таблицата по-долу, в колони А и В, са посочени клиничните нежелани събития и прекъсвания, независимо от това, дали са свързани с лечението, появяващи се при поне 1% от пациентите, лекувани само с Моноприл в плацебо-контролираните клинични изпитвания на пациенти с хипертония. Колони С и D показват съответните честоти на тези нежелани събития, които се оценяват като "вероятно" или "възможно" свързани с лечението. Никое от тези нежелани събития не е наблюдавано значително по-често при пациенти, приемащи Моноприл, отколкото при пациенти, приемащи плацебо.

**Нежелани събития\* при плацебо-контролирани клинични изпитвания на пациенти с хипертония**

СИСТЕМО-ОРГАНЕН КЛАС/СЪБИТИЕ	Честота, независимо от връзката между събитието и лечението (Прекъсване)		Честота на събитията, които могат да се свържат с лечението	
	Фозиноприл n=633 (A)	Плацебо n=172 (B)	Фозиноприл n=633 (C)	Плацебо n=172 (D)
<i>Общи</i>				
Умора	4,1(0,6)	2,9	1,6	1,2
Болка в гърдите	1,9(0,3)	1,2	0,3	0,6
Едем	1,6(0,0)	2,4	0,4	0,0
Вирусна инфекция	1,3(0,2)	0,6	0,0	0,0
Болка	1,1 (0,0)	0,6	0,2	0,0
<i>Сърдечно-съдови</i>				
Нарушение на ритъма/ сърцебиене	1,8 (0,2)	1,2	1,0	0,0
<i>Кожни</i>				
Обрив	2,2 (0,0)	0,0	0,7	0,0
<i>Стомашно-чревни</i>				
Гадене/Повръщане	4,3(0,5)	2,9	1,3	0,6
Диария	4,1(0,5)	2,9	1,6	1,7
Болка в корема	2,0(0,3)	2,4	1,1	0,6
Киселини	1,9 (0,0)	0,6	0,8	0,0



<i>Мускуло-скелетни/Съединителна тъкан</i>				
Мускуло-скелетна болка	6,0 (0,2)	3,5	0,9	0,0
Миалгия	2,8 (0,2)	1,8	0,7	0,6
<i>Нервна система</i>				
Главоболие	8,4 (0,9)	11,0	3,5	3,5
Замаяност	3,8 (0,0)	1,2	1,6	0,0
Промени в настроението**	2,7 (0,7)	1,8 (1,2)	1,0	1,2
Парестезия	1,6 (0,0)	0,0	0,6	0,0
Нарушения на съня	1,4 (0,2)	0,6	0,2	0,6
<i>Респираторни</i>				
Кашлица	7,1 (0,2)	3,5	1,6	0,0
Нарушения на синусите	4,6 (0,0)	2,9	0,0	0,0
Инфекция на горните дихателни пътища	4,1 (0,0)	4,7	0,0	0,0
Ринит	3,8 (0,0)	2,9	0,2	0,0
Фарингит	3,9 (0,2)	1,7	0,5	0,0
<i>Сенсорни органи</i>				
Нарушения на очите, други	1,6 (0,0)	1,2	0,0	0,6
Променен вкус	1,6 (0,0)	0,0	1,6	0,0
Зрителни нарушения	1,0 (0,0)	1,2	0,5	0,0
<i>Урогенитални</i>				
Нарушено уриниране***	1,3 (0,0)	1,2	0,5	0,0
Сексуална дисфункция	1,7 (0,4)	1,2 (0,6)	1,2	1,2

\* Няма статистически значима разлика между групите с Моноприл и плацебо.

\*\* Включва реакция на стрес и нервност.

\*\*\* Включва промени в честотата на уриниране, полиурия и олигурия.

Други нежелани реакции, съобщени във връзка с фозиноприл и други ACE инхибитори, са изброени по системи, както следва:

**Общи:** слабост, температура, хиперхидроза, екхимози.

**Сърдечно-съдови:** сърдечен арест, ангина пекторис/миокарден инфаркт, мозъчно-съдов инцидент, хипертонични кризи, тахикардия, зачервяване, периферно-съдова болест.

Хипотония, ортостатична хипотония и синкоп са се появявали с честота съответно 0,1, 1,5 и 2% при пациентите, лекувани с фозиноприл. Хипотонията или синкоп са били причина за прекъсване на лечението при 0,3% от пациентите.

**Дерматологични:** сърбеж, дерматит, уртикария.

**Ендокринно/метаболични:** подагра.

**Гастроинтестинални:** кървене, панкреатит, хепатит, оток на езика, дисфагия, лезии в устата, подуване на корема, промени в апетита/теглото, запек, метеоризъм, съхнене на устата.

**Хематологични:** лимфаденопатия.



**Мускулно-скелетни:** артрит.

**Неврологични/психиатрични:** нарушение на равновесието, нарушения на паметта, сънливост, объркване.

**Респираторни:** диспнея, бронхоспазъм, пневмония, белодробен застой, ларингит/дрезгавост на гласа, епистаксис.

Симптомният комплекс от кашлица, бронхоспазъм и еозинофилия е бил наблюдаван при двама пациенти, лекувани с фозиноприл.

**Сетивни органи:** шум/болка в ушите.

**Урогенитални:** бъбречна недостатъчност, нарушения на простатата.

**Абнормни лабораторни показатели:** хиперкалиемия, левкопения, неутропения, еозинофилия и повишени нива на чернодробните функционални проби (трансаминази, LDH, алкална фосфатаза и билирубин).

**Изпитвания при пациенти със сърдечна недостатъчност:** В плацебо-контролирани клинични проучвания с продължителност от 3-6 месеца, прекъсването на лечението в резултат на клинични или лабораторни нежелани събития, с изключение на сърдечна недостатъчност, е било 8,0% и 7,5% респективно в групата с фозиноприл и плацебо.

Честотата на нежеланите събития при пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$  годишни) е подобна на тази при по-млади пациенти.

Нежелани събития, които се оценяват като "вероятно" или "възможно" свързани с лечението или са с недоказана връзка с терапията, наблюдавани при най-малко 1% от пациентите, лекувани с фозиноприл в плацебо-контролирани клинични изпитвания, са показани в таблицата по-долу:

**Нежелани събития\* в плацебо-контролирани изпитвания при пациенти със сърдечна недостатъчност**

Нежелани събития	Фозиноприл (N=361)		Плацебо (N=373)	
	Честота (%)	(прекръпяване на лечението)	Честота (%)	(прекръпяване на лечението)
Замаяност	11,9	(0,6)	5,4	(0,3)
Кашлица	9,7	(0,8)	5,1	(0,0)
Хипотония	4,4	(0,8)	0,8	(0,0)
Гадене/Повръщане	2,2	(0,6)	1,6	(0,3)
Диария	2,2	(0,0)	1,3	(0,0)
Гръдна болка (некардиална)	2,2	(0,0)	1,6	(0,0)
Ортостатична хипотония	1,9	(0,0)	0,8	(0,0)



Нежелани събития	Фозиноприл (N=361)		Плацебо (N=373)	
	Честота (%)	(прекратяване на лечението)	Честота (%)	(прекратяване на лечението)
Палпитации	1,4	(0,3)	0,8	(0,0)
Обрив	1,4	(0,3)	2,1	(0,3)
Слабост	1,4	(0,3)	0,5	(0,0)
Ангина пекторис	1,1	(0,3)	1,1	(0,0)

\*Няма значими разлики между групите с фозиноприл и плацебо.

**Педиатрична популация:** Данните за безопасност при педиатрични пациенти, лекувани с фозиноприл, все още са ограничени, оценена е само краткотрайната експозиция. Наблюдавани са следните нежелани лекарствени реакции по време на 4-седмичната двойно сляпа фаза на рандомизирано клинично проучване на 253 деца и юноши на възраст между 6 и 16 години: главоболие (13,9%), хипотензия (4,8%), кашлица (3,6%) и хиперкалемия (3,6%), повишени серумни нива на креатинин (9,2%), повишени серумни нива на киназа (2,9%). Тези повишени СК, докладвани в това проучване (дори преходни и без клинични симптоми) са различни от тези при възрастните. Не е проучвано дългосрочното влияние на фозиноприл върху растежа, пубертета и общото развитие.

По-долу са изброени по системно-органен клас други клинични събития, които се оценяват като "вероятно" или "възможно" свързани с лечението или са с недоказана връзка с терапията и се появяват при 0,4 до 1,0% от пациентите (освен ако не е отбелязано друго), лекувани с фозиноприл в контролирани клинични изпитвания (N=516), както и събития от клинично значение с по-ниска честота.

**Общи:** Температура, повишаване на телото, хиперхидроза.

**Сърдечно-съдови:** Внезапна смърт, кардиореспираторен арест, шок (0,2%), нарушения в сърдечния ритъм, периферен оток, хипертония, синкоп, нарушения в проводимостта.

**Дерматологични:** Сърбеж.

**Ендокринно/метаболитни:** Подагра, сексуална дисфункция.

**Гастроинтестинални:** Намален апетит, сухота в устата, запек, метеоризъм.

**Имунологични:** Ангиоедем (0,2%).

**Мускулно-скелетни:** Миалгия, слабост в крайниците.

**Неврологични/психиатрични:** Церебрален инфаркт, транзиторна исхемична атака (ТИА), депресия, парестезия, вертиго, промяна в поведението, тремор.

**Респираторни:** Ринит, синусит, трахеобронхит, плеврална болка в гърдите.

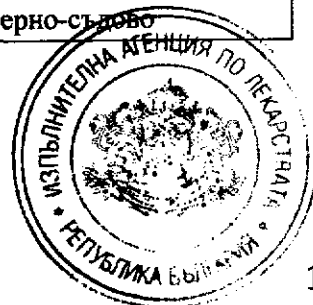
**Сетивни органи:** Зрителни нарушения, вкусови нарушения

**Урогенитални:** Нарушено уриниране.



Таблицата по-долу включва всички нежелани лекарствени реакции, както са описани към момента в CCDS. Списъкът е представен по системо-органични класове, MedDRA терминология и честота, като са използвани следните категории: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (не може да бъде изчислена от наличните данни). Таблицата е съставена според препоръките на CIOMS работна група III и V и Указанията на Европейската комисия за Кратката характеристика на продукта.

Системо-органични класове	Честота	MedDRA термини
<i>Инфекции и инфестации</i>	Чести	Инфекция на горните дихателни пътища, фарингит, ринит, вирусна инфекция
	С неизвестна честота	Пневмония, ларингит, синусит, трахеобронхит
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	С неизвестна честота	Лимфаденопатия, левкопения, неутропения, еозинофилия
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	С неизвестна честота	Подагра, нарушение на апетита, промени на теллото, понижен апетит, хиперкалиемия
<i>Психични нарушения</i>	Чести	Промени в настроението, нарушение на съня
	С неизвестна честота	Депресия, нарушения в поведението, състояние на обърканост
<i>Нарушения на нервната система</i>	Чести	Замаяност, главоболие, парестезия
	Нечести	Синкоп
	С неизвестна честота	Церебрален инфаркт, преходна исхемична атака, тремор, нарушение на равновесието, нарушение на паметта, сомнолентност, цереброваскуларен инцидент
<i>Нарушения на очите</i>	Чести	Нарушения на очите, зрителни нарушения
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>	С неизвестна честота	Тинитус, вертиго, болка в ушите
<i>Сърдечни нарушения</i>	Чести	Аритмия, палпитации, ангина пекторис
	С неизвестна честота	Сърдечен арест, инфаркт на миокарда, тахикардия, кардио-респираторен арест, нарушения в проводимостта
<i>Съдови нарушения</i>	Чести	Хипотония, ортостатична хипотония
	Нечести	Шок
	С неизвестна честота	Хипертонична криза периферно-съдово



		заболяване, кръвоизлив, хипертония, топли вълни
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	Чести	Кашлица, нарушение на синусите
	С неизвестна честота	Диспнеа, бронхоспазм, белодробна конгестия, дисфония, епистаза, синусит, плеврална болка
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Чести	Гадене, повръщане, диария, болка в корема, диспепсия, дизгеузия
	С неизвестна честота	Панкреатит, оток на езика, дисфагия, нарушение на устата, абдоминално разтягане, запек, метеоризъм, сухота в устата, дизгеузия
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>	С неизвестна честота	Хепатит
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Чести	Обрив
	Нечести	Ангиоедем
	С неизвестна честота	Хиперхидроза, ехимоза, пруритус, дерматит, уртикария
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	Чести	Болка в мускулите и костите, миалгия
	С неизвестна честота	Мускулна слабост, артрит
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	Чести	Нарушение в уринирането
	С неизвестна честота	Бъбречна недостатъчност
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	Чести	Сексуална дисфункция
	С неизвестна честота	Нарушение на простатата
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Чести	Умора, болка в гърдите, оток, астения,
	С неизвестна честота	Периферен оток, болка, пирексия, внезапна смърт
<i>Изследвания</i>	С неизвестна честота	Повишаване на теллото, анормални резултати от изследвания на чернодробната функция

### 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.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)



#### 4.9. Предозиране

Няма специфична информация за лечение на предозирането с Моноприл; то е симптоматично и поддържащо. Терапията с Моноприл се прекъсва 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 СВОЙСТВА

#### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АСЕ инхибитори

АТС код: C09AA09

Серумната активност на АСЕ се подтиска с  $\geq 90\%$  от 2 до 12 часа след единични дози от 10 до 40 mg фозиноприл. На 24-ят час серумното АСЕ действие остава подтиснато с 85%, 93% и 93% съответно при дозировки от 10 mg, 20 mg и 40 mg.

#### Механизъм на действие

Фозиноприл, естерен прекурсор, се хидролизира от естеразите до фармакологично активна форма, фозиноприлат, която предотвратява превръщането на ангиотензин I до вазоконстрикторната субстанция ангиотензин II. Намалението на ангиотензин II води до намаляване на вазопресорната активност и на алдостероновата секреция. Последното действие може да доведе до слабо повишаване на серумния калий /средно = 0,1 mEq/l/ заедно със засилено отделяне на натрий и вода.

Инхибирането на АСЕ също повлиява на разграждането на брадикинина, което също може да допринесе за антихипертензивния ефект; фозиноприл има терапевтичен ефект при пациенти с ниско-ренинова хипертония.

При пациенти със сърдечна недостатъчност се счита, че благоприятният ефект на Моноприл 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.

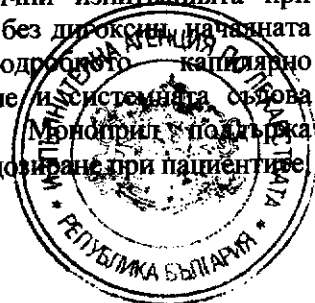
#### Фармакодинамични ефекти

**Хипертония:** Моноприл понижава артериалното налягане в рамките на един час. Максимален хипотензивен ефект се наблюдава 2-6 часа след приема и антихипертензивният ефект персистира за 24 часа. Дози от 20 до 80 mg веднъж дневно намаляват кръвното налягане в легнало или седнало положение 24 часа след дозирането със средно от 8 до 9 mm Hg/ 6 до 7 mm Hg (систолично/диастолично) повече от това свързано с плацебо. Този ефект е 50% до 60% от кореспондиращия пиков диастолен отговор и 80% от пиковия систолен отговор. Артериалното налягане се понижава в приблизително еднаква степен както в изправено така и в легнало положение. Ортостатичните ефекти и тахикардията не са чести, но могат да настъпят при пациенти със загуба на соли и/или вода. Намалването на кръвното налягане може да бъде прогресивно, така че да са необходими няколко седмици лечение за достигане на максимален терапевтичен ефект.

Хипотензивните ефекти на фозиноприл и тиазидните диуретици са адитивни.

Ефективността на Моноприл не се влияе от възраст, пол или тегло. Внезапното прекратяване на приема на фозиноприл не води до рибанд ефект на хипертонията.

**Сърдечна недостатъчност:** В двойно-слепи, контролирани клинични изпитванията при пациенти със сърдечна недостатъчност, лекувани с диуретици с или без диуретична начална доза Моноприл води до остро намаляване на белодробното капалярно налягане/преднатоварване/ и средното артериално кръвно налягане и системната съдова резистентност /следнатоварване/. Еднократната дневна доза на Моноприл поддържа положителни хемодинамични ефекти през целия 24-часов интервал на дозиране при пациентите.



завършили 10-седмично лечение. В допълнение, сърдечната честота намалява в сравнение с изходната и ударният обемен индекс се увеличава въпреки пониженото налягане на пълнене на лявата камера. Не се наблюдава тахифилаксия. Фозиноприл е подобрил толеранса при натоварване на 24-ия час в две плацебо-контролирани изследвания /271 пациенти със сърдечна недостатъчност/ лекувани с Моноприл веднъж дневно в продължение на 6 месеца, включително едно изследване, при което пациентите не са били лекувани едновременно с дигоксин. Клиничната изява на сърдечната недостатъчност се подобрява, оценено по критериите за отпадане от изследването /намаление на риска 66%,  $P < .001$ / или за хоспитализация по повод на влошаване на сърдечната недостатъчност /намаление на риска 66%,  $P = .001$ /. Моноприл намалява нуждата от допълнително диуретично лечение за контрол на симптомите на сърдечна недостатъчност.

Тежестта на сърдечната недостатъчност, измерена чрез благоприятните промени по Класификацията на Ню Йоркската Сърдечна Асоциация и на симптомите на сърдечна недостатъчност, включително диспнея и умора, се подобрява.

#### **Педнатрична популация**

Понижаване на кръвното налягане с ниски (0,1 mg/kg), средни (0,3 mg/kg) и високи (0,6 mg/kg) прицелни дози фозиноприл веднъж дневно е оценено в рандомизирано двойно сляпо проучване на 252 деца и юноши на възраст между 6 и 16 години с хипертензия или високо-нормално кръвно налягане. В края на четириседмичното лечение, средното понижаване от началото на проучването на систолично кръвно налягане е сходно при деца, лекувани с ниска, средна и висока доза фозиноприл. Не е демонстрирана връзка доза-отговор при трите дози. Няма подходяща лекарствена форма, която да се дозира за деца, тежащи по-малко от 50 kg.

#### **Допълнителна информация**

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 мозъчносъдова 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 съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

#### **5.2. Фармакокинетични свойства**

##### Абсорбция





Степента на резорбция след перорално приложение на Моноприл е 30-40%. Степента на абсорбция по същество не се влияе от наличието на храна в стомашно-чревния тракт, обаче, може скоростта на абсорбция да се забави. Фозиноприл се хидролизира от естерази главно в черния дроб до фармакологично активен фозиноприлат. Скоростта на хидролиза при пациенти с чернодробни увреждания се променя, но степента на конверсия е непроменена. Времето за постигане на пикови плазмени концентрации е три часа и е независимо от дозата на фозиноприл. След еднократни и многократни перорални дози, фармакокинетичните параметри ( $C_{max}$ , AUC) са пряко пропорционални на приложената доза фозиноприл.

Фозиноприлат се свързва с плазмените протеини във висока степен (>95%), но в незначителна степен с кръвните клетки.

#### Разпределение

Фозиноприлат има относително малък обем на разпределение. Изследвания при животни показват, че нито фозиноприл, нито фозиноприлат преминават кръвно-мозъчната бариера, но фозиноприлат минава през плацентата при бременни животни.

След перорален прием на радиомаркиран фозиноприл, 75% от радиоактивността в плазмата присъства като активен фозиноприлат, от 20% до 30% като глюкурониди конюгати на фозиноприлат и от 1% до 5% р-хидрокси метаболит на фозиноприлат. Р-хидрокси метаболит е мощен АСЕ инхибитор като фозиноприлат. Глюкуронираният конюгат е лишен от АСЕ-инхибиторна активност.

#### Елиминиране

След интравенозно приложение, фозиноприлат се елиминира приблизително в еднаква степен от черния дроб и бъбреците. При здрави индивиди, телесният клирънс на интравенозния фозиноприлат е от 26 до 39 mL/min. При хипертоници с нормална бъбречна и чернодробна функция, които са получавали многократни дози фозиноприл, ефективното  $t_{1/2}$  на кумулиране на фозиноприлат е средно 11,5 часа. При пациенти със сърдечна недостатъчност, ефективното  $t_{1/2}$  е 14 часа.

Фозиноприл не се диализира добре. Клирънсът на фозиноприл при хемодиализа и перитонеална диализа е средно съответно 2% и 7% от клирънса на уреята.

При пациенти с увредена бъбречна функция /креатининов клирънс < 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/ общият телесен клирънс на фозиноприлат е половината от този на пациенти с нормална бъбречна функция, докато резорбцията, бионаличността, свързването с протеините не се променят значително. Клирънсът на фозиноприлат не се различава значително според степента на бъбречна недостатъчност; намаленото бъбречно елиминиране се компенсира с увеличено хепатобилиарно елиминиране. Леко повишение на AUC /по-малко от два пъти стойностите при нормална бъбречна функция/ се наблюдава при пациенти с различна степен на бъбречна недостатъчност, включително и при крайна степен на бъбречна недостатъчност /креатининов клирънс <10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/

#### **Чернодробна недостатъчност /алкохолна или билиарна цироза/:**

Въпреки, че скоростта на хидролиза при тези пациенти може да се забави, степента на процеса не намалява значително; общият телесен клирънс на фозиноприлат е около половината от този при пациенти с нормална чернодробна функция. Няма значителни разлики във фармакокинетичните



параметри между пациенти /мъже/ в напреднала възраст /65-74 г./ със запазена бъбречна и чернодробна функция и по-млади /20-35 г./ пациенти.

#### **Педиатрична популация**

Ограничени фармакокинетични данни при деца и юноши са предоставени от фармакокинетично проучване с еднократно дозиране при 19 хипертензивни пациенти на възраст между 6 и 16 години, лекувани с разтвор на фозиноприл 0,3 mg/kg.

Все още не е демонстрирано дали стойностите на AUC и  $C_{max}$  за фозиноприлат (активната форма на фозиноприл) при деца между 6 и 16 години са сравними с тези, наблюдавани при възрастни, получаващи 20 mg фозиноприл като разтвор.

Терминалният елиминационен полуживот на фозиноприлат е 11-13 часа и е сходен при всички фази на проучванията.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

#### **Карциногенеза и мутагенеза**

При изследвания в продължение на период от две години с мишки и плъхове и дози до 400 mg/kg дневно /500 пъти максималната доза при хора/, няма установени данни за карциногенен ефект. Нито фозиноприл натрий, нито активният фозиноприлат са мутагенни при микробиален мутагенен тест на Ames, тест за мутации на клетки от миша лимфома или митотична генна конверсия. Фозиноприл не е генотоксичен и в миши микронуклеус тест *in vivo* и в цитогенетичен тест *in vivo* с миши костен мозък. В цитогенетичен тест с овариални клетки на китайски хамстери, фозиноприл увеличава честотата на хромозомните аберации, когато се тества без метаболитна активация при концентрация, токсична за клетките. Няма увеличение в хромозомните аберации при по-ниските лекарствени концентрации без метаболитна активация или при всички концентрации с метаболитна активация.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Лактоза  
Микрокристална целулоза  
Кросповидон  
Повидон  
Натриев стеарилфумарат

### **6.2. Несъвместимости**

Не се съобщават

### **6.3. Срок на годност**

24 месеца

### **6.4. Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

### **6.5. Вид и съдържание на опаковката**

PVC/PVDC блистер, съдържащ 28 таблетки.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**



Bausch Health Ireland Limited  
3013 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, D24PPT3  
Ирландия

**8. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ПАРАЛЕЛЕН ВНОС:**

“Беста Мед” ЕООД, ул. “Кънчо Скорчев” №8, 5350 Грявна, България

**9. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**9900350**

**10. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 02.11.1999

Дата на последно подновяване: 29.10.2010

**11. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

