

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fosinopril + HCTZ Aurobindo, 20 mg +12,5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 20 mg fozynoprylu sodowego i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Każda tabletka zawiera 238,776 mg laktozy (bezwodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Okrągłe, dwuwypukłe tabletki niepowlekane barwy brzoskwiniowej z wytłoczonym napisem „C 85” z jednej strony i głęboką linią podziału z drugiej strony. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego.

Fosinopril + HCTZ Aurobindo jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie fozynoprylem stosowanym w monoterapii.

Omawiany preparat złożony można też stosować u pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę ciśnienia krwi fozynoprylem w dawce 20 mg i hydrochlorotiazydem w dawce 12,5 mg monoterapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt przeznaczony do stosowania doustnego.

Tabletkę należy połknąć, popijając dostateczną ilością płynu (np. szklanką wody).

Omawiany preparat złożony nie jest odpowiedni do stosowania przy rozpoczynaniu leczenia.

Przed zastosowaniem omawianego produktu leczniczego zaleca się stopniowe dostosowywanie dawek poszczególnych jego składników. W przypadkach uzasadnionych względami klinicznymi można rozważyć bezpośrednie przejście z monoterapii na stosowanie omawianego preparatu złożonego.

Dorośli: Zazwyczaj stosowana dawka to jedna tabletka na dobę.

Upośledzenie czynności nerek: U pacjentów z upośledzoną czynnością nerek (klirens kreatyniny od >30 ml/min do <80 ml/min) dawkowanie należy modyfikować z zachowaniem szczególnej ostrożności, a przed zastosowaniem omawianego preparatu złożonego zaleca się stopniowe dostosowanie dawek jego poszczególnych składników. Fosinopril + HCTZ Aurobindo jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Upośledzenie czynności wątroby: U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym upośledzeniem czynności wątroby nie ma potrzeby zmiany dawki początkowej. Fosinopril + HCTZ Aurobindo jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku: Nie ma konieczności modyfikowania zazwyczaj stosowanej dawki.

Dzieci i młodzież: Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Fosinopril + HCTZ Aurobindo u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Fozynopryl

- Nadwrażliwość na fozynopryl, inne inhibitory ACE lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Dodatni wywiad w kierunku obrzęku naczynioruchowego związanego z przyjmowanymi uprzednio inhibitorami ACE.
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Hydrochlorotiazyd

- Nadwrażliwość na hydrochlorotiazyd lub na którąkolwiek z pochodnych sulfonamidu.
- Ciężkie upośledzenie czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).
- Ciężkie upośledzenie czynności wątroby / encefalopatia wątrobowa.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Fozynopryl

Niedociśnienie objawowe

U pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym niedociśnienie objawowe występuje rzadko. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym otrzymujących fozynopryl, niedociśnienie objawowe występuje częściej jeśli chorzy ci mają hipowolemię (spowodowaną na przykład stosowaniem leków moczopędnych, ograniczeniem ilości spożywanej soli, dializami, biegunką lub wymiotami) lub w przypadku ciężkiego nadciśnienia tętniczego reninozależnego (patrz punkty 4.5 i 4.8). Przypadki niedociśnienia objawowego obserwuje się u pacjentów z niewydolnością serca bez względu na to, czy niewydolności serca towarzyszy niewydolność nerek, czy też nie. Ryzyko jest największe u pacjentów z bardzo ciężką niewydolnością serca, o której świadczy stosowanie wysokich dawek diuretyków pętlowych, hiponatremia lub upośledzenie czynności nerek. Pacjenci ze zwiększonym ryzyko niedociśnienia objawowego powinni być uważnie obserwowani na początku leczenia i po każdorazowej zmianie dawkowania. Zalecenie to dotyczy również pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobami naczyniowymi mózgu, u których znaczny spadek ciśnienia tętniczego może doprowadzić do zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia, pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach i, jeśli istnieje taka potrzeba, pacjentowi należy podać roztwór soli fizjologicznej we wlewie dożylnym. Przemijająca reakcja hipotensyjna nie stanowi przeciwwskazania do podawania kolejnych dawek, które zazwyczaj mogą być podane bez problemów, gdy tylko ciśnienie tętnicze wzrośnie po wyrównaniu hipowolemii.

U niektórych pacjentów z niewydolnością serca i prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym zastosowanie fozynoprylu może prowadzić do dalszego obniżenia ciśnienia tętniczego. Efekt ten jest oczekiwany i zazwyczaj nie stanowi powodu do przerywania leczenia. Jeśli niedociśnienie wywołuje objawy kliniczne, wówczas może być konieczne zmniejszenie dawkowania fozynoprylu lub całkowite przerwanie leczenia.

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej / kardiomiopatia przerostowa

Fozynopryl, podobnie jak pozostałe inhibitory ACE, powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze zwężeniem zastawki mitralnej i schorzeniami, w przebiegu których stwierdza się zwężenie

drogi odpływu z lewej komory, do których zalicza się zwężenie zastawki aortalnej i kardiomiopatie przerostową.

Upośledzenie czynności nerek

Patrz punkty 4.2 i 4.3.

U pacjentów z niewydolnością serca niedociśnienie pojawiające się po rozpoczęciu stosowania inhibitorów ACE może prowadzić do dalszego upośledzenia czynności nerek. W tego rodzaju sytuacjach opisywano przypadki zazwyczaj odwracalnej ostrej niewydolności nerek.

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej zaopatrującej jedyną nerkę, otrzymujących inhibitory konwertazy angiotensyny, stwierdzano przypadki podwyższonego stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, które to odchylenia zazwyczaj były odwracalne po odstawieniu tych leków. Ryzyko tych zaburzeń jest szczególnie duże u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek. W przypadku obecności nadciśnienia naczyniowonerkowego występuje podwyższone ryzyko rozwoju ciężkiego niedociśnienia i upośledzenia czynności nerek. U tych pacjentów leczenie powinno się rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarskim, od niskich dawek, które powinno się stopniowo zwiększać z zachowaniem szczególnej ostrożności. Ponieważ do występowania wymienionych wyżej działań niepożądanych może przyczyniać się stosowanie leków moczopędnych, w pierwszych tygodniach stosowania fozynoprylu leki te należy odstawić i powinno się monitorować czynność nerek.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez jawnej choroby naczyniowo-nerkowej stwierdzano przypadki zwykle przemijającego i niewielkiego podwyższenia stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, szczególnie gdy fozynopryl stosowany był łącznie z lekiem moczopędnym. Ryzyko występowania tych zaburzeń jest zwiększone u pacjentów z uprzednio stwierdzonymi objawami wskazującymi na etiologię naczyniowonerkową. Może zaistnieć konieczność obniżenia dawki lub odstawienia leku moczopędnego i/lub fozynoprylu.

Pacjenci po przeszczepieniu nerki

Ze względu na brak doświadczenia ze stosowaniem fozynoprylu u pacjentów po przebytych niedawno przeszczepieniu nerki, stosowanie tego leku w tej grupie pacjentów nie jest zalecane.

Nadwrażliwość / obrzęk naczynioruchowy

Opisane są rzadkie przypadki obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i/lub całej krtani u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, w tym fozynoprylem. Objawy te mogą wystąpić w dowolnym momencie podczas leczenia. W przypadku ich wystąpienia powinno się natychmiast odstawić fozynopryl, wdrożyć odpowiednie działania, a pacjenta odpowiednio monitorować do momentu nabrania pewności, że objawy całkowicie ustąpiły. Nawet w przypadkach obecności jedynie obrzęku języka (bez upośledzenia drożności dróg oddechowych) może być konieczne zatrzymanie pacjentów pod obserwacją przez dłuższy czas, bowiem stosowanie leków przeciwhistaminowych i glikokortykosteroidów może okazać się niewystarczające.

Opisywano bardzo rzadkie przypadki zgonu w wyniku obrzęku naczynioruchowego w związku z obrzękiem krtani lub języka. U pacjentów z obrzękiem języka, głośni lub całej krtani istnieje duże prawdopodobieństwo rozwoju niedrożności dróg oddechowych, szczególnie u pacjentów, którzy w przeszłości przebyli zabieg operacyjny w obrębie dróg oddechowych. W tym przypadku pacjentowi powinno się natychmiast udzielić pierwszej pomocy (która może polegać na podaniu adrenaliny i/lub utrzymaniu drożności dróg oddechowych). Pacjent powinien pozostać pod bezpośrednią obserwacją lekarską do chwili całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

Częstość występowania obrzęku naczynioruchowego wywoływanego przez inhibitory konwertazy angiotensyny jest większa u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.

Jak w przypadku pozostałych inhibitorów ACE, efekt hipotensyjny fozynoprylu może być słabiej wyrażony u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, najprawdopodobniej ze względu na większy odsetek osób z niską aktywnością reniny w populacji osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Pacjenci z dodatnim wywiadem w kierunku obrzęku naczynioruchowego niezwiązanego ze stosowaniem inhibitorów ACE mogą być narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju obrzęku naczynioruchowego podczas stosowania leków z tej grupy (patrz punkt 4.3).

Reakcje anafilaktoidalne u pacjentów poddawanych hemodializie

Opisywano przypadki reakcji anafilaktoidalnych u pacjentów dializowanych przy użyciu błon wysokoprzepuszczalnych (np. AN 69) i jednocześnie otrzymujących inhibitory ACE. U tych pacjentów powinno się rozważyć zastosowanie błony dializacyjnej innego rodzaju bądź też zastosowanie innego leku hipotensyjnego.

Reakcje anafilaktoidalne podczas aferezy lipoprotein o niskiej gęstości (aferezy LDL)

W rzadkich przypadkach opisywano zagrażające życiu reakcje anafilaktoidalne u pacjentów, którzy stosowali inhibitory ACE podczas aferezy LDL prowadzonej z wykorzystaniem siarczanu dekstranu. Reakcjom tym zapobiegano poprzez tymczasowe wstrzymanie stosowania inhibitorów ACE przed rozpoczęciem każdej sesji aferezy.

Odczulanie

U pacjentów, którzy w trakcie odczulania (np. z powodu alergii na jad owadów błonkoskrzydłych) otrzymywali inhibitory ACE, pojawiały się reakcje anafilaktoidalne. Choć reakcjom tym zapobiegano w tej samej grupie pacjentów poprzez tymczasowe wstrzymanie stosowania inhibitorów ACE, to nawracały one po przypadkowym ponownym rozpoczęciu stosowania leku z tej grupy.

Upośledzenie czynności wątroby

W bardzo rzadkich przypadkach stwierdzono związek pomiędzy stosowaniem inhibitorów ACE a pojawieniem się zespołu chorobowego rozpoczynającego się od żółtaczki cholestatycznej ulegającej progresji do piorunującej martwicy wątroby w niektórych przypadkach kończącej się zgonem. Patomechanizm tego zespołu chorobowego nie jest znany. Pacjenci, u których po otrzymaniu fozynoprylu doszło do pojawienia się żółtaczki lub znacznie podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych, powinni przerwać stosowanie fozynoprylu i zostać poddani odpowiedniemu leczeniu.

Neutropenia/agranulocytoza

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE opisywano przypadki neutropenii/agranulocytozy, małopłytkowości i niedokrwistości. Do neutropenii dochodzi w rzadkich przypadkach u pacjentów z prawidłową czynnością nerek bez jakichkolwiek innych powikłań. Neutropenia i agranulocytoza ustępuje po odstawieniu inhibitorów ACE. Fozynopryl powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością u pacjentów z chorobami tkanki łącznej, u pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne, u pacjentów leczonych allopurynolem lub prokainamidem, a także u pacjentów, u których współwystępują powyższe czynniki wklajające, szczególnie jeśli wcześniej obserwowano u tych pacjentów upośledzenie czynności nerek. U części tych pacjentów dochodziło do rozwoju ciężkich zakażeń, które w szeregu przypadków nie reagowały na intensywną antybiotykoterapię. Jeśli fozynopryl jest stosowany u tego rodzaju pacjentów, wówczas zaleca się monitorowanie liczby krwinek białych oraz polecenie pacjentowi, aby zgłaszał lekarzowi wszelkie objawy mogące sugerować zakażenie.

Kaszel

Podczas stosowania inhibitorów ACE opisywano występowanie kaszlu. Charakterystyczny jest tu suchy, uporczywy kaszel ustępujący po odstawieniu leku. W diagnostyce różnicowej kaszlu powinien być uwzględniany kaszel wywołany przez inhibitory ACE.

Zabiegi chirurgiczne / znieczulenie

U pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu za pomocą środków wywołujących niedociśnienie fozynopryl może blokować powstawanie angiotensyny II pomimo wzrostu uwalniania reniny. Jeśli zostanie uznane, że stwierdzone u pacjenta niedociśnienie wystąpiło w tym właśnie mechanizmie, wówczas będzie można je wyrównać poprzez zwiększenie wolemii.

Hiperkaliemia

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, w tym fozynopryl, obserwowano przypadki podwyższonego stężenia potasu w surowicy. Pacjentami narażonymi na zwiększone ryzyko hiperkaliemii są pacjenci

z upośledzoną czynnością nerek lub cukrzycą, pacjenci przyjmujący leki moczopędne oszczędzające potas, preparaty potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas, a także pacjenci przyjmujący inne produkty lecznicze, których stosowanie może prowadzić do podwyższonego stężenia potasu w surowicy (np. heparynę). Jeśli jednocześnie stosowanie wymienionych wyżej produktów leczniczych zostanie uznane za konieczne, zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Cukrzyca

U pacjentów stosujących doustne leki hipoglikemizujące lub insulinę powinno się podczas pierwszego miesiąca stosowania inhibitorów ACE uważnie monitorować stopień wyrównania glikemii (patrz punkt 4.5).

Ciąża

Inhibitorów ACE nie powinno się włączać podczas ciąży. O ile kontynuowanie stosowania inhibitorów ACE nie zostanie uznane za konieczne, pacjentki planujące zajście w ciążę powinny przejść na stosowanie innych leków hipotensyjnych o dobrze ustalonym profilu bezpieczeństwa w ciąży. Z chwilą stwierdzenia ciąży inhibitory ACE powinno się natychmiast odstawić i w uzasadnionych przypadkach włączyć odpowiednie inne leki hipotensyjne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Hydrochlorotiazyd

Upośledzenie czynności nerek

Stosowanie diuretyków tiazydowych może przyspieszać rozwój azotemii u pacjentów z chorobami nerek. U pacjentów z upośledzoną czynnością nerek mogą pojawić się kumulatywne efekty działania tego leku. W przypadku postępującego pogarszania się czynności nerek charakteryzującego się podwyższonym stężeniem azotu pozabiałkowego konieczne jest dokładne przeanalizowanie stosowanego leczenia i rozważenie odstawienia hydrochlorotiazydu (patrz punkt 4.3).

Upośledzenie czynności wątroby

U pacjentów z upośledzoną czynnością wątroby lub postępującymi chorobami wątroby, diuretyki tiazydowe powinny być stosowane z zachowaniem ostrożności, gdyż nawet niewielkie zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej mogą prowadzić do śpiączki wątrobowej (patrz punkt 4.3)

Wpływ na metabolizm i układ dokrewny

Tiazydowe leki moczopędne mogą zaburzać tolerancję glukozy. U pacjentów z cukrzycą może być konieczne zmodyfikowanie dawkowania insuliny lub doustnych leków hipoglikemizujących. Podczas stosowania diuretyków tiazydowych może się ujawnić utajona cukrzyca.

Tiazydowe leki moczopędne mogą podwyższać stężenie cholesterolu i triglicerydów. U niektórych pacjentów stosujących diuretyki tiazydowe może dochodzić do hiperurykemii lub jawnej dny moczanowej.

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

Jak u każdego pacjenta stosującego leki moczopędne, powinno się w odpowiednich odstępach czasu oznaczać stężenie elektrolitów w surowicy.

Diuretyki tiazydowe, w tym hydrochlorotiazyd, mogą powodować zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej (hipokaliemię, hiponatremię i zasadowicę hipochloremiczną). Objawy ostrzegawcze świadczące o zaburzeniach wodno-elektrolitowych obejmują suchość w jamie ustnej, wzmożone pragnienie, osłabienie siły mięśniowej, ospałość, senność, pobudzenie psychoruchowe, bóle mięśni lub bolesne kurcze mięśni, zmęczenie mięśni, niedociśnienie, skąpomocz, częstoskurcz oraz zaburzenia żołądka i jelit (np. nudności i wymioty).

Choć w wyniku stosowania diuretyków tiazydowych może dochodzić do hipokaliemii, jednocześnie stosowanie fozynoprylu może przyczyniać się do zmniejszenia jej nasilenia. Ryzyko hipokaliemii jest największe u pacjentów z marskością wątroby, z nasiloną diurezą, niewystarczającą podażą doustną elektrolitów oraz stosujących jednocześnie glikokortykosteroidy lub ACTH (patrz punkt 4.5).

Podczas upalnej pogody u pacjentów z obrzękami może dochodzić do hiponatremii. Niedobór chlorków jest zazwyczaj niewielki i nie wymaga leczenia.

Diuretyki tiazydowe mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, powodując przejściowe i łagodne podwyższenie stężenia wapnia w surowicy, nawet przy nieobecności zaburzeń gospodarki wapniowej. Jawną hiperkalcemię może wskazywać na obecność utajonej nadczynności przytarczyc. Przed wykonaniem badań czynnościowych przytarczyc diuretyki tiazydowe powinno się odstawić. Wykazano, że diuretyki tiazydowe zwiększają nerkowe wydalanie magnezu, co może prowadzić do hipomagnezemii.

Reakcje nadwrażliwości na światło

Podczas stosowania diuretyków tiazydowych opisywano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Jeśli podczas stosowania diuretyku tiazydowego wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło, zalecane jest odstawienie tego leku. Jeśli ponowne włączenie tego diuretyku zostanie uznane za konieczne, wówczas zaleca się chronienie okolic skóry wystawionych na działanie promieni słonecznych lub sztucznego promieniowania UVA.

Sultopryd

Jednoczesne stosowanie sultoprydu z połączeniem fozynoprylu z hydrochlorotiazylem nie jest generalnie zalecane (patrz punkt 4.5).

Badania antydopingowe

Występujący w omawianym produkcie leczniczym hydrochlorotiazyl może dawać fałszywie dodatnie wyniki testów antydopingowych.

Inne

Reakcje nadwrażliwości mogą występować zarówno u pacjentów z dodatnim, jak i ujemnym wywiadem w kierunku astmy alergicznej lub oskrzelowej. Opisywano przypadki zaostrzenia lub aktywacji tocznia układowego rumieniowatego.

Połączenie fozynoprylu z hydrochlorotiazylem

Niedociśnienie i zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej

Po przyjęciu pierwszej dawki połączenia fozynoprylu z hydrochlorotiazylem może w niektórych przypadkach dochodzić do niedociśnienia objawowego. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ryzyko wystąpienia niedociśnienia jest większe w przypadku obecności zaburzeń wodno-elektrolitowych (np. hipowolemii, hiponatremii, zasadowicy hipochloremicznej, hipomagnezemii lub hipokaliemii), do których może dochodzić wskutek stosowania leków moczopędnych, diety z małą zawartością soli bądź podczas biegunki lub wymiotów. U tych pacjentów należy okresowo oznaczać stężenie elektrolitów w surowicy.

U pacjentów narażonych na zwiększone ryzyko objawowego niedociśnienia rozpoczynanie stosowania omawianego produktu leczniczego oraz wszelkie zmiany dawkowania powinny odbywać się pod ścisłym nadzorem lekarza.

Szczególnej uwagi wymagają pacjenci z chorobą niedokrwienną serca lub chorobami naczyniowymi mózgu, gdyż u tych chorych wyjątkowo duży spadek ciśnienia tętniczego może doprowadzić do zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu.

W przypadku wystąpienia ciężkiego niedociśnienia pacjenta powinno się ułożyć w pozycji leżącej na plecach i pacjentowi temu powinno się podać roztwór soli fizjologicznej we wlewie dożylnym. Wystąpienie przemijającej reakcji hipotensyjnej nie stanowi przeciwwskazania do podania dalszych dawek. Po skutecznym uzyskaniu normalizacji wolemii i ciśnienia tętniczego leczenie można wznowić, stosując mniejsze dawkowanie bądź włączając tylko jedną ze składowych substancji czynnych.

Jak w przypadku każdego leku rozszerzającego naczynia krwionośne, podczas stosowania połączenia fozynoprylu z hydrochlorotiazylem u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub kardiomiopatią przerostową powinno się zachować ostrożność.

Upośledzenie czynności nerek

Diuretyki tiazydowe są nieskuteczne u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min (czyli u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim upośledzeniem czynności nerek) (patrz punkt 4.3). Połączenia

fozynoprylu z hydrochlorotiazylem nie powinno się stosować u pacjentów z klirens kreatyniny wynoszącym 30-80 ml/min dopóki nie uzyska się pewności w wyniku dostosowania dawkowania poszczególnych składowych produktu leczniczego w monoterapii, że istnieje potrzeba stosowania tych składowych w dawkach występujących w preparacie złożonym.

U niektórych pacjentów, u których uprzednio nie stwierdzano objawów wskazujących na etiologię naczyniowonerkową nadciśnienia tętniczego, opisywano przypadki przemijającego i niewielkiego podwyższonego stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, gdy fozynopryl stosowany był łącznie z lekiem moczopędnym. Jeśli tego rodzaju sytuacja wystąpi podczas stosowania połączenia fozynoprylu z hydrochlorotiazylem, wówczas preparat ten powinno się odstawić. Możliwe jest wznowienie leczenia, stosując obniżone dawkowanie bądź przejście na monoterapię zależnie od konieczności.

Ryzyko hipokaliemii

Stosowanie połączenia inhibitora ACE z diuretykiem zwiększającym wydalanie potasu nie wyklucza możliwości wystąpienia hipokaliemii, szczególnie u pacjentów z cukrzycą lub upośledzoną czynnością nerek. Bezwzględnie należy regularnie oznaczać stężenie potasu w osoczu.

Neutropenia/agranulocytoza

Preparat złożony zawierający połączenie fozynoprylu z hydrochlorotiazylem powinno się odstawić, jeśli u pacjenta zostanie stwierdzona lub zacznie być podejrzewana neutropenia (liczba neutrofilów poniżej $1000/\text{mm}^3$).

Sole litu

Jednoczesne stosowanie soli litu z połączeniem fozynoprylu z hydrochlorotiazylem nie jest na ogół zalecane (patrz punkt 4.5).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania połączenia fozynoprylu z hydrochlorotiazylem u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności (patrz punkt 4.4).

Laktoza: Produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie powinni go stosować pacjenci z rzadko występującymi zaburzeniami pod postacią nietolerancji galaktozy, niedoboru laktazy typu Lapp lub zespołu złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Poniżej wymieniono interakcje, które stwierdzono między fozynoprylem, innymi inhibitorami ACE lub produktami leczniczymi zawierającymi hydrochlorotiazyl.

Fozynopryl

Połączenia niezalecane

Preparaty potasu, leki moczopędne oszczędzające potas, zamienniki soli kuchennej zawierające potas oraz inne produkty lecznicze, których stosowanie może prowadzić do podwyższonego stężenia potasu w surowicy (np. heparyna) (patrz punkt 4.4)

Choć w badaniach klinicznych stężenie potasu w surowicy zwykle pozostawało w zakresie wartości prawidłowych, to u części pacjentów dochodziło do hiperkaliemii. Do czynników ryzyka rozwoju hiperkaliemii zalicza się upośledzenie czynności nerek, cukrzycę, a także stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolaktonu, triamterenu, amiloridu), preparatów potasu, zamienników soli kuchennej zawierających potas i innych produktów leczniczych, których stosowanie może prowadzić do podwyższonego stężenia potasu w surowicy (np. heparyny). Stosowanie wymienionych wyżej produktów, szczególnie u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek, może prowadzić do znacznego wzrostu stężenia potasu w surowicy.

Jeśli sól sodowa fozynoprylu jest stosowana łącznie z diuretykiem oszczędzającym potas, może dochodzić do złagodzenia hipokaliemii wywoływanej przez diuretyki.

Połączenia wymagające zachowania środków ostrożności przy stosowaniu

Leki moczopędne

U pacjentów leczonych fozynoprylem dodanie leku moczopędnego zwykle wywiera addytywne działanie hipotensyjne.

U pacjentów otrzymujących leki moczopędne, szczególnie zaś u pacjentów, u których lek moczopędny włączono niedawno, może sporadycznie dochodzić do nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego po włączeniu soli sodowej fozynoprylu. Możliwość wystąpienia niedociśnienia objawowego przy stosowaniu soli sodowej fozynoprylu można zmniejszyć, rozpoczynając leczenie skojarzone i modyfikując dawkowanie pod ścisłym nadzorem lekarza (patrz punkt 4.4).

Leki hipoglikemizujące

W badaniach epidemiologicznych wykazano, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków hipoglikemizujących (insulin, doustnych leków hipoglikemizujących) może prowadzić do nasilenia działania hipoglikemizującego i zwiększenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii. Wystąpienie tego zjawiska wydawało się bardziej prawdopodobne w pierwszych tygodniach leczenia skojarzonego oraz u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek.

Połączenia, przy których należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia interakcji

Antagoniści receptorów alfa-adrenergicznych

Jednoczesne stosowanie antagonistów receptorów alfa-adrenergicznych może nasilać działanie hipotensyjne captopril i zwiększać ryzyko wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego.

Inne leki hipotensyjne

Jednoczesne stosowanie innych leków hipotensyjnych, np. beta-blokerów, metyldopy, antagonistów wapnia i leków moczopędnych może nasilać działanie hipotensyjne. Jednoczesne stosowanie nitrogliceryny i innych nitratów lub innych leków rozszerzających naczynia krwionośne może prowadzić do dodatkowego obniżenia ciśnienia tętniczego.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy w dawkach >300 mg/dobę

Przewlekłe podawanie NLPZ może osłabiać działanie hipotensyjne inhibitorów ACE.

NLPZ i inhibitory ACE wywierają działanie addytywne na wzrost stężenia potasu w surowicy, a ich stosowanie może prowadzić do pogorszenia czynności nerek. Działanie to jest zazwyczaj odwracalne. W rzadkich przypadkach może dojść do rozwoju ostrej niewydolności nerek, szczególnie u pacjentów z już upośledzoną czynnością nerek, np. u osób w podeszłym wieku lub u pacjentów odwodnionych.

Sole złota

Po wstrzyknięciu soli złota (np. aurotiojabłczanu sodu) pacjentom stosującym inhibitory ACE obserwowano ze zwiększoną częstością reakcje przypominające reakcje po podaniu nitratów (objawy związane z rozszerzeniem naczyń obejmujące zaczerwienienie twarzy, nudności, zawroty głowy i niedociśnienie, które mogą być bardzo nasilone).

Sympatykomimetyki

Sympatykomimetyki mogą osłabiać działanie hipotensyjne inhibitorów ACE.

Kwas acetylosalicylowy, leki trombolityczne, beta-blokery, nitraty

Sól sodowa fozynoprylu może być stosowana jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym (w dawkach kardiologicznych), lekami trombolitycznymi, beta-blokerami i/lub nitratami.

Leki immunosupresyjne, cytostatyki, stosowane ogólnie glikokortykosteroidy lub prokainamid, allopurynol

Należy unikać stosowania soli sodowej fozynoprylu łącznie z produktami leczniczymi o działaniu immunosupresyjnym i/lub produktami leczniczymi, które mogą wywoływać leukopenię.

Alkohol

Alkohol nasila działanie hipotensyjne soli sodowej fozynoprylu.

Leki zobojętniające kwas żołądkowy

Leki zobojętniające kwas żołądkowy (np. wodorotlenek glinu, wodorotlenek magnezu, symetykon) mogą upośledzać wchłanianie soli sodowej fozynoprylu, w związku z czym pomiędzy zastosowaniem tych dwóch produktów leczniczych powinno się zachować co najmniej dwugodzinny odstęp.

Interakcje istotne przy wykonywaniu badań laboratoryjnych

Sól sodowa fozynoprylu może prowadzić do uzyskiwania fałszywie zaniżonych wyników oznaczenia stężenia digoksyny w surowicy wykonywanego za pomocą testów opartych na metodzie absorpcji na węglu aktywowanym (Digi-Tab® RIA Kit for Digoxin).

Zaleca się wstrzymanie stosowania soli sodowej fozynoprylu na kilka dni przed planowanymi badaniami czynnościowymi przytarczyc.

Hydrochlorotiazyd

Połączenia niezalecane

Sultopryd

Zwiększone ryzyko wystąpienia arytmii komorowych, szczególnie *torsade de pointes*.

Połączenia wymagające zachowania środków ostrożności przy stosowaniu

Leki, których stosowanie wiąże się z ryzykiem wystąpienia torsade de pointes [leki przeciwaritmiczne klasy IA (chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid), leki przeciwaritmiczne klasy III (amiodaron, dofetylid, ibutyliid, sotalol), niektóre neuroleptyki (chloropromazyna, cyjamemazyna, lewomepromazyna, tiorydazyna, trifluoperazyna), benzamidy (amisulpryd, sulpiryd, tiapryd), butyrofenony (droperydol, haloperydol), inne neuroleptyki (pimozyd), inne substancje, np. beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna podawana dożylnie, halofantryna, mizolastyna, moksyflokscyna, pentamidyna, sparflokscyna, winkamina podawana dożylnie, metadon...]

Ze względu na ryzyko wystąpienia *torsade de pointes* należy zachować ostrożność stosując hydrochlorotiazyd jednocześnie z lekami, których stosowanie wiąże się z ryzykiem wystąpienia *torsade de pointes* (np. niektórymi lekami przeciwpsychotycznymi oraz innymi lekami, co do których wiadomo, że mogą indukować *torsade de pointes*).

Inne leki mogące wywoływać hipokaliemię: Amfoterycyna B (podawana pozajelitowo), karbenoksolon, glikokortykosteroidy, kortykotropina (ACTH) lub leki przeczyszczające pobudzające perystaltykę jelit
Hydrochlorotiazyd może wywoływać zaburzenia gospodarki elektrolitowej, szczególnie hipokaliemię.

Glikozydy naparstnicy

W związku z hipokaliemią indukowaną przez diuretyki tiazydowe istnieje zwiększone ryzyko zatrucia glikozydami naparstnicy.

Metformina

Potencjalne upośledzenie czynności nerek wywołane przez leki moczopędne, szczególnie przez diuretyki pętłowe, może wywoływać indukowaną metforminą kwasicę mleczanową. Metforminy nie powinno się stosować w przypadku stężenia kreatyniny przekraczającego 15 mg/dl (135 µmol/l) u mężczyzn i 12 mg/dl (110 µmol/l) u kobiet.

Środki kontrastujące zawierające jod

Zwiększone ryzyko ostrej niewydolności nerek, szczególnie w przypadku stosowania wysokich dawek środków kontrastujących zawierających jod u pacjentów odwodnionych w wyniku stosowania leków moczopędnych.

Karbamazepina

Ryzyko objawowej hiponatremii.

Połączenia, przy których należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia interakcji

Sole wapnia

Przy jednoczesnym stosowaniu diuretyków tiazydowych może dochodzić do podwyższenia stężenia wapnia w surowicy w efekcie obniżonego wydalania tego jonu z moczem.

Cholestyramina i kolestypol

Związki te mogą zmniejszać lub opóźniać wchłanianie hydrochlorotiazydu z przewodu pokarmowego. Diuretyki sulfonamidowe powinno się zatem przyjmować co najmniej godzinę przed lub 4-6 godzin po przyjęciu tych związków.

Niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. chlorek tubokuraryny)

Hydrochlorotiazyd może nasilać działanie tych środków.

Połączenie fozynoprylu z hydrochlorotiazydem

Połączenia niezalecane

Sole litu

Podczas jednoczesnego stosowania soli litu i inhibitorów ACE opisywano przypadki odwracalnego podwyższenia stężenia litu w surowicy i działań toksycznych. Jednoczesne stosowanie diuretyków tiazydowych może zwiększać ryzyko wystąpienia działań toksycznych litu oraz nasilać już występujące działania toksyczne litu przy stosowaniu inhibitorów ACE. Choć stosowanie soli sodowej fozynoprylu łącznie z solami litu nie jest zalecane, to jeśli jednak łączne stosowanie wymienionych wyżej produktów leczniczych zostanie uznane za konieczne, wówczas powinno się uważnie monitorować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Antagoniści receptorów alfa-adrenergicznych stosowani jako leki hipotensyjne (prazosyna, trymazosyna, urapidyl)

Nasilone działanie hipotensyjne. Zwiększone ryzyko niedociśnienia ortostatycznego (efekt addytywny).

Połączenia wymagające zachowania środków ostrożności przy stosowaniu

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy w dawkach >3 g/dobę
Przewlekłe podawanie NLPZ może osłabiać działanie hipotensyjne inhibitorów ACE. NLPZ i inhibitory ACE wywierają działanie addytywne na wzrost stężenia potasu w surowicy, a ich stosowanie może prowadzić do pogorszenia czynności nerek. Efekty te zazwyczaj są odwracalne.

W rzadkich przypadkach może dojść do rozwoju ostrej niewydolności nerek, szczególnie u pacjentów z już upośledzoną czynnością nerek, np. u osób w podeszłym wieku lub u pacjentów odwodnionych.

Baklofen

Nasilone działanie hipotensyjne.

Trymetoprym

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i diuretyków tiazydowych z trymetoprymem zwiększa ryzyko hiperkaliemii.

Połączenia, przy których należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia interakcji

Amifostyna

Nasilone działanie hipotensyjne.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne / leki przeciwpsychotyczne / środki znieczulające

Jednoczesne stosowanie niektórych produktów leczniczych znieczulających, Trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i leków przeciwpsychotycznych z inhibitorami ACE może powodować dalsze obniżenia ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).

Antagoniści receptorów alfa-adrenergicznych stosowani w urologii (alfuzosyna, doksazosyna, prazosyna, tamsulosyna, terazosyna)

Nasilone działanie hipotensyjne. Zwiększone ryzyko niedociśnienia ortostatycznego (efekt addytywny).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Fozynopryl:

Stosowanie inhibitorów ACE nie jest zalecane w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego po ekspozycji na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są jednoznaczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. O ile kontynuowanie stosowania inhibitorów ACE nie zostanie uznane za konieczne, pacjentki planujące zajście w ciążę powinny przejść na stosowanie innych leków hipotensyjnych o dobrze ustalonym profilu bezpieczeństwa w ciąży. Z chwilą rozpoznania ciąży inhibitory ACE powinno się natychmiast odstawić i w uzasadnionych przypadkach włączyć odpowiednie inne leki hipotensyjne.

Stwierdzono, że ekspozycja na inhibitory ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży prowadzi do działań toksycznych u płodu (zaburzenia czynności nerek, małowodzia, opóźnienia kostnienia czaszki) i działań toksycznych u noworodka (niewydolności nerek, niedociśnienia, hiperkaliemii) (patrz punkt 5.3). W przypadku dojścia do ekspozycji na inhibitory ACE w drugim trymestrze ciąży zaleca się wykonanie badania ultrasonograficznego nerek i czaszki. Noworodki urodzone przez matki, które przyjmowały inhibitory ACE, powinny być uważnie obserwowane pod kątem ewentualnego wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd:

Istnieje niewielkie doświadczenie ze stosowaniem hydrochlorotiazydu podczas ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży. Dane z badań na zwierzętach są niewystarczające.

Hydrochlorotiazyd przechodzi przez łożysko. Biorąc pod uwagę farmakologiczny mechanizm działania hydrochlorotiazydu, można stwierdzić, że jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży może zaburzać perfuzję płodowo-łożyskową i wywoływać takie działania niepożądane u noworodka, jak żółtaczka, zaburzenia gospodarki elektrolitowej czy małopłytkowość.

Hydrochlorotiazydu nie powinno się stosować w leczeniu obrzęków ciążowych, nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży ani stanu przedrzucawkowego ze względu na ryzyko hipowolemii i wywołania hipoperfuzji łożyska bez korzystnego wpływu na przebieg wspomnianych stanów chorobowych.

Hydrochlorotiazydu nie powinno się stosować w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży z wyjątkiem rzadko występujących sytuacji, w których nie ma możliwości zastosowania żadnego innego leku.

Laktacja

Fozynopryl:

Ze względu na dostępność bardzo ograniczonych danych na temat stosowania połączenia fozynoprylu z hydrochlorotiazydem w okresie karmienia piersią nie zaleca się stosowania wspomnianego połączenia w tym okresie, a zamiast tego preferuje się stosowanie innych metod leczenia o bardziej ugruntowanym profilu bezpieczeństwa, szczególnie w przypadku kobiet karmiących piersią noworodki lub wcześniaki.

Hydrochlorotiazyd:

Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiecego w niewielkich ilościach. Diuretyki tiazydowe w wysokich dawkach wywołujących intensywną diurezę mogą hamować wytwarzanie mleka. Nie zaleca się stosowania połączenia fozynoprylu z hydrochlorotiazydem w okresie karmienia piersią. Jeśli w okresie karmienia piersią stosowane jest połączenie fozynoprylu z hydrochlorotiazydem, wówczas podawane dawki powinny być jak najmniejsze.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Choć nie należy spodziewać się bezpośredniego wpływu połączenia fozynoprylu z hydrochlorotiazydem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, to takie działania niepożądane, jak niedociśnienie, zaburzenia równowagi i zawroty głowy mogą utrudniać prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ma to miejsce szczególnie na początku leczenia, po zwiększeniu dawkowania, po przejściu ze stosowania innych preparatów oraz przy jednoczesnym spożywaniu alkoholu – w zależności od indywidualnej podatności pacjenta.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania wymienionych poniżej działań niepożądanych pogrupowano zgodnie z następującą klasyfikacją:

bardzo często ($\geq 1/10$),

często ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$),

rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$),

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$),

częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Fozynopryl

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: przemijające obniżenie stężenia hemoglobiny, obniżenie hematokrytu

Rzadko: przemijająca niedokrwistość, eozynofilia, leukopenia, limfadenopatia, neutropenia, małopłytkowość

Bardzo rzadko: agranulocytoza

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: spadek łaknienia, dna, hiperkaliemia

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: depresja, splątanie

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zaburzenia równowagi, ból głowy

Niezbyt często: ognisko zawałowe mózgu, parestezje, senność, udar mózgu, omdlenie, zaburzenia smaku, drżenie, zaburzenia snu

Rzadko: dysfazja, zaburzenia pamięci, dezorientacja

Zaburzenia oka

Niezbyt często: zaburzenia widzenia

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: ból ucha, szumy uszne, zawroty głowy

Zaburzenia serca

Często: częstoskurcz

Niezbyt często: dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu, kołatanie serca, zatrzymanie akcji serca, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia przewodzenia

Zaburzenia naczyniowe

Często: niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne

Niezbyt często: nadciśnienie tętnicze, wstrząs, przemijające niedokrwienie

Rzadko: zaczerwienienie twarzy, krwotok, choroba naczyń obwodowych

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: kaszel

Niezbyt często: duszność, nieżyt nosa, zapalenie zatok przynosowych, zapalenie tchawicy i oskrzeli

Rzadko: skurcz oskrzeli, krwotok z nosa, zapalenie krtani / chrypka, zapalenie płuc, zastój w krążeniu płucnym

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, wymioty, biegunka

Niezbyt często: zaparcia, suchość w jamie ustnej, wzdęcia połączone z oddawaniem wiatrów

Rzadko: zmiany w obrębie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie trzustki, obrzęk języka, uczucie pełności w jamie brzusznej, dysfagia

Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy jelit, niedrożność jelit lub niedrożność przepuszczająca (częściowa) jelit

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zapalenie wątroby

Bardzo rzadko: niewydolność wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka, obrzęk naczynioruchowy, zapalenie skóry

Niezbyt często: nadmierna potliwość, świąd, pokrzywka

Rzadko: wylewy krwawe

Opisano zespół chorobowy, na który może składać się jeden lub większa liczba następujących objawów: gorączka, zapalenie naczyń, bóle mięśniowe, bóle stawowe / zapalenie stawów, obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), podwyższona wartość OB, eozynofilia i leukocytoza, wysypka, nadwrażliwość na światło lub inne objawy dermatologiczne.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: bóle mięśniowe

Rzadko: zapalenie stawów

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: niewydolność nerek, białkomocz

Rzadko: zaburzenia gruczołu krokowego

Bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: zaburzenia funkcji seksualnych

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: ból w klatce piersiowej (pochodzenia niesercowego), osłabienie siły mięśniowej

Niezbyt często: gorączka, obrzęki obwodowe, nagły zgon, ból w obrębie ściany klatki piersiowej

Rzadko: osłabienie siły mięśniowej w jednej kończynie

Badania diagnostyczne

Często: wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej, wzrost stężenia bilirubiny, wzrost aktywności LDH, wzrost aktywności aminotransferaz

Niezbyt często: zwiększenie masy ciała, wzrost stężenia mocznika we krwi, wzrost stężenia kreatyniny w surowicy, hiperkaliemia

Rzadko: nieznaczny wzrost stężenia hemoglobiny, hiponatremia

W badaniach klinicznych dotyczących fozynoprylu nie stwierdzono różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku (powyżej 65. roku życia) a pacjentami młodszymi.

Hydrochlorotiazyd

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Zapalenie ślinianki

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Leukopenia, neutropenia/agranulocytoza, małopłytkowość, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, mielosupresja

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Jadłowstręt, hiperglikemia, glikozuria, hiperurykemia, zaburzenia gospodarki elektrolitowej (w tym hiponatremia i hipokaliemia), wzrost stężenia cholesterolu i triglicerydów

Zaburzenia psychiczne

Niepokój psychoruchowy, depresja, zaburzenia snu

Zaburzenia układu nerwowego

Spadek łaknienia, parestezje, uczucie zbliżającego się omdlenia

Zaburzenia oka

Ksantopsja, przemijające nieostre widzenie

Zaburzenia ucha i błędnika

Zawroty głowy

Zaburzenia serca

Niedociśnienie ortostatyczne, zaburzenia rytmu serca

Zaburzenia naczyniowe

Martwicze zapalenie naczyń (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skóry)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niewydolność oddechowa (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)

Zaburzenia żołądka i jelit

Podrażnienie błony śluzowej żołądka, biegunka, zaparcia, zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Żółtaczka (żółtaczka cholestatyczna spowodowana cholestazą wewnątrzwątrobową)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Reakcje nadwrażliwości na światło, wysypka, reakcje skórne przypominające toczень rumieniowaty skórny, reaktywacja tocznia rumieniowatego skórniego, pokrzywka, reakcje anafilaktyczne, toksyczna nekroliza naskórka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bolesne kurcze mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Gorączka, osłabienie

4.9 Przedawkowanie

Brak informacji na temat leczenia przedawkowania połączenia fozynoprylu z hydrochlorotiazylem.

Leczenie jest objawowe i ma na celu podtrzymanie podstawowych funkcji życiowych. Stosowanie omawianego produktu leczniczego powinno zostać natychmiast przerwane, a stan pacjenta powinien być uważnie monitorowany. Interwencje lecznicze uzależnione są od charakteru i stopnia nasilenia objawów. Powinno się podjąć kroki zmierzające do zapobieżenia wchłonięciu się reszty przedawkowanego produktu leczniczego i przyspieszenia jego eliminacji z organizmu. Zalecane działania obejmują indukcję wymiotów i/lub wykonanie płukania żołądka, jeśli od przyjęcia omawianego produktu leczniczego nie upłynęło dużo czasu, natomiast odwodnienie, zaburzenia elektrolitowe i niedociśnienie powinny być leczone w typowy sposób.

Fozynopryl

Dane na temat przedawkowania u człowieka są ograniczone. Objawy, które mogą się wiązać z przedawkowaniem inhibitorów ACE, obejmują niedociśnienie, wstrząs krążeniowy, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, hiperwentylację, częstoskurcz, kołatanie serca, rzadkoskurcz, zaburzenia równowagi, objawy lękowe i kaszel.

Zalecane leczenie przedawkowania obejmuje podawanie we wlewie dożylnym roztworu soli fizjologicznej. W przypadku wystąpienia niedociśnienia pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach. Można też rozważyć podanie angiotensyny II we wlewie dożylnym i/lub dożylne podanie katecholamin, jeśli preparaty te są dostępne. W przypadku niedawno dokonanego przedawkowania podjęte działania powinny mieć na celu eliminację fozynoprylu z organizmu (np. poprzez wymioty, płukanie żołądka, podanie środków absorbujących i siarczanu sodu). W przypadku opornego na leczenie rzadkoskurczu zaleca się zastosowanie stymulacji serca. Należy często monitorować parametry życiowe, stężenie elektrolitów w surowicy oraz stężenie kreatyniny w surowicy.

Hydrochlorotiazyd

Najczęściej obserwowane objawy podmiotowe i przedmiotowe to objawy wynikające z wypłukania elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia, hiponatremia) i odwodnienia wskutek nadmiernej diurezy. Jeśli jednocześnie stosowane są też glikozydy naparstnicy, wówczas hipokaliemia może też nasilać zaburzenia rytmu serca.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory ACE i leki moczopędne,
kod ATC: C09BA09

Fozynopryl jest prolekiem (estrem) długo działającego inhibitora konwertazy angiotensyny (inhibitora ACE) o nazwie fozynoprylat. Fozynopryl ulega szybkiej i całkowitej aktywacji po podaniu doustnym wskutek przemiany do fozynoprylatu, który jest aktywnym inhibitorem ACE. Fozynopryl jest pierwszym przedstawicielem nowej podgrupy inhibitorów ACE. Jego cząsteczka zawiera grupę fosforylową, która wiąże się z aktywną częścią ACE. Hamowanie ACE przez fozynopryl prowadzi do obniżenia stężenia angiotensyny II w osoczu, czego efektem jest rozszerzenie naczyń krwionośnych i obniżenie wydzielania aldosteronu.

Hamowanie ACE wpływa też na rozkład bradykininy – peptydu wykazującego silne działanie rozszerzające naczynia, które może przyczyniać się do efektu terapeutycznego inhibitorów ACE.

Mechanizm działania hipotensyjnego diuretyków tiazydowych nie jest znany. Działanie diuretyków tiazydowych polega na reabsorpcji elektrolitów w cewkach nerkowych, co zwiększa wydalanie jonów sodu i chloru w mniej więcej równym stopniu. Natriureza prowadzi wtórnie do wydalania potasu i wodorowęglanów. Hydrochlorotiazyd zwiększa aktywność reninową osocza, nasila wydzielanie aldosteronu i obniża stężenie potasu w osoczu. Jednoczesne stosowanie fozynoprylu przeciwdziała utracie potasu w tym mechanizmie.

Działanie hipotensyjne fozynoprylu i hydrochlorotiazidu jest w przybliżeniu addytywne. Działanie hipotensyjne fozynoprylu osiąga maksimum w ciągu 2-6 godzin po przyjęciu i utrzymuje się przez 24 godziny.

Jeżeli chodzi o hydrochlorotiazyd, działanie moczopędne pojawia się w ciągu 2 godzin, osiąga maksimum po 4 godzinach i utrzymuje się przez około 6-12 godzin.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Jednoczesne stosowanie fozynoprylu i hydrochlorotiazidu nie wpływa lub wpływa jedynie minimalnie na parametry farmakokinetyczne poszczególnych dwóch substancji.

Fozynopryl ulega powolnemu wchłanianiu po podaniu doustnym. Głównym miejscem wchłaniania fozynoprylu jest proksymalny odcinek jelita cienkiego (dwunastnica / jelito czcze). Biodostępność po podaniu doustnym wynosi 36%. Obecność pokarmu w przewodzie pokarmowym obniża biodostępność

o około 20%. Nie badano wpływu tego niewielkiego spadku biodostępności na skuteczność kliniczną. U zdrowych ochotników fozynopryl ulega szybkiej i całkowitej hydrolizie do aktywnego fozynoprylatu. Przemiana ta zachodzi najprawdopodobniej w śluzówce żołądka/jelit oraz w wątrobie.

Wartość $t_{\max}$ fozynoprylatu wynosi około 3 godzin i wykazuje zależność od dawki. Wartości $C_{\max}$ i AUC w przypadku pojedynczego i wielokrotnego podania doustnego są wprost proporcjonalne do podanej dawki fozynoprylu.

Fozynoprylat wykazuje silne wiązanie z białkami osocza (>95%), a słabe z elementami morfotycznymi krwi. Fozynoprylat charakteryzuje się względnie niską objętością dystrybucji.

Po podaniu doustnym zdrowym ochotnikom znakowanego izotopowo fozynoprylu 75% radioaktywności stwierdzono w osoczu pod postacią fozynoprylatu, 20-30% pod postacią glukuronidu fozynoprylatu, a 1-5% pod postacią *p*-hydroksymetabolitu fozynoprylatu. Po podaniu doustnym zdrowym ochotnikom znakowanego izotopowo fozynoprylu około 16% podanej dawki uległo wydaleniu z moczem, a 78% z kałem (85% w postaci fozynoprylatu, a pozostała część w postaci *p*-hydroksypochodnej fozynoprylatu). Łącznie 65% podanej substancji jest wydalanych z moczem w postaci fozynoprylatu, 15% w postaci glukuronidu, a około 20% w postaci *p*-hydroksymetabolitu. Ponieważ fozynoprylat po podaniu dożylnym nie ulega przemianom metabolicznym, może on służyć jako substrat glukuronidacji i *p*-hydroksylacji.

U szczurów *p*-hydroksymetabolit fozynoprylatu wykazuje równie wysoką skuteczność jako inhibitor ACE co sam fozynoprylat. Glukuronid fozynoprylatu nie wykazuje natomiast żadnej aktywności.

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji fozynoprylatu po podaniu dożylnym u zdrowych ochotników wynosi około 12 godzin. W badaniach nad kumulacją leku z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i prawidłową czynnością nerek i wątroby, którzy otrzymywali fozynopryl w dawkach wielokrotnych, stwierdzono, że okres półtrwania fozynoprylatu wynosi 11,5 godzin.

Po podaniu dożylnym lek jest w równej części eliminowany przez wątrobę i nerki.

Fozynoprylat słabo poddaje się dializie. Klirens fozynoprylatu w przypadku hemodializy i dializy otrzewnowej wynosił średnio odpowiednio 2% i 7% klirensu mocznika.

Hydrochlorotiazyd jest szybko wchłaniany; wchłonięciu ulega 50-80% dawki podanej doustnie. Wahania w zakresie wchłaniania wynikające z podania leku na czczo lub po posiłku mają niewielkie znaczenie kliniczne. Wchłanianie hydrochlorotiazidu ulega nasileniu pod wpływem substancji spowalniających motorykę żołądka i jelit.

Wartość $t_{\max}$ hydrochlorotiazidu po podaniu doustnym wynosi 1,0-2,5 godziny. W zakresie dawek terapeutycznych biodostępność i $t_{\max}$ wykazują proporcjonalność do podanej dawki. Przy ciągłym podawaniu farmakokinetyka hydrochlorotiazidu nie ulega zmianie.

Pozorna objętość dystrybucji wynosi 3,6-7,8 l/kg, a stopień wiązania z białkami osocza – 68%. Hydrochlorotiazyd ulega kumulacji w erytrocytach (gdzie osiąga stężenie przewyższające stężenie w osoczu o 1,6-1,8 raza).

Hydrochlorotiazyd z łatwością przenika przez łożysko u ludzi, osiągając to samo stężenie co w krwi matczynej. Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiecego.

Hydrochlorotiazyd nie jest w organizmie metabolizowany i ulega szybkiemu wydaleniu przez nerki. Średni okres półtrwania hydrochlorotiazidu 5-15 godzin.

Łącznie 60-80% dawki podanej doustnie ulega wydaleniu z moczem, przy czym 95% ulega wydaleniu w postaci niezmienionej jako hydrochlorotiazyd, a około 4% – jako 2-amino-4-chloro-*m*-benzenodisulfonamid. Do 24% dawki po podaniu doustnym może być stwierdzanych w kale. Wydalanie z żółcią jest zaniedbywalne.

Stężenie w stanie stacjonarnym u pacjentów w podeszłym wieku jest wyższe niż u młodszych pacjentów, a klirens układowy ulega znacznemu obniżeniu.

Upośledzenie czynności nerek (klirens kreatyniny $<80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$):

Fozynopryl: Upośledzenie czynności nerek nie wywiera istotnego wpływu na wchłanianie, biodostępność, stopień wiązania z białkami osocza ani biotransformację/metabolizm fozynoprylatu.

Całkowity klirens fozynoprylatu u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek jest około 50% wolniejszy niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Ponieważ wydalanie przez wątrobę i drogi żółciowe częściowo kompensuje zmniejszoną eliminację nerkową, całkowity klirens fozynoprylatu nie różni się znacznie między pacjentami z upośledzeniem czynności nerek w stopniu od łagodnego do ciężkiego (klirens kreatyniny $10\text{--}80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a pacjentami ze schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny $<10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Hydrochlorotiazyd: U pacjentów z klirens kreatyniny wynoszącym $30\text{--}70 \text{ ml/min}$ może dochodzić do spowolnienia wydalania leku z moczem i zwiększenia wartości t_{max} i C_{max} . Średnia wartość okresu półtrwania ulega podwojeniu. U pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny $<20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) półokres eliminacji hydrochlorotiazidu ulega wydłużeniu do 21 godzin.

Upośledzenie czynności wątroby (alkoholowa lub żółciowa marskość wątroby):

Fozynopryl: U pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby wartość AUC fozynoprylatu może ulec podwojeniu.

W tej grupie pacjentów nie dochodzi do kumulacji leku w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. U pacjentów z upośledzoną czynnością wątroby stopień hydrolizy nie ulega istotniejszemu zwiększeniu, jednak jej szybkość ulega istotnemu zmniejszeniu. Pozorny całkowity klirens układowy fozynoprylatu jest o około 50% mniejszy niż u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby.

Hydrochlorotiazyd: Choroby wątroby zwykle nie wywierają żadnego wpływu na kinetykę hydrochlorotiazidu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają występowania zwiększonego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że inhibitory konwertazy angiotensyny wywierają niekorzystne działanie na rozwój późnoplodowy, prowadząc do zwiększonej chorobowości i powstawania wad wrodzonych, szczególnie w obrębie czaszki. Opisywano przypadki toksycznego wpływu na płód, opóźnienia rozwoju wewnątrzmacicznego i przetrwałego przewodów tętniczego. Zakłada się, że opisywane zaburzenia rozwojowe powodowane są częściowo bezpośrednim wpływem inhibitorów ACE na układ renina-angiotensyna płodu, a częściowo niedokrwieniem, które powstaje wskutek niedociśnienia matczynego, upośledzenia krążenia płodowo-łożyskowego i upośledzenia podaży tlenu i/lub substancji odżywczych do organizmu płodu (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza (bezwodna)

Kroscarmeloza sodowa

Powidon (K-30)

Tlenek żelaza żółty (E172)

Tlenek żelaza czerwony (E172)

Glicerolu distearynian
Sodu Laurylosiarczan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki są pakowane w blistry Aluminium /Aluminium lub butelki z HDPE.

Wielkości opakowań:

Opakowania blistrowe Aluminium /Aluminium: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90 i 100 tabletek.

Białe nieprzezroczyste butelki z HDPE z białym nieprzezroczystym zamknięciem wykonanym z polipropylenu: 30 i 1000 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO