

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Fozinopril Mylan 10 mg tablete
Fozinopril Mylan 20 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 10 mg natrijevega fozinoprilata.
Ena tableta vsebuje 20 mg natrijevega fozinoprilata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.

10 mg tableta: Bela do umazano bela, izbočena tableta pravokotne oblike, z oznako "G" zareza "G" na eni strani in oznako "FS" zareza "10" na drugi.

20 mg tableta: Bela do umazano bela, izbočena tableta pravokotne oblike, z oznako "G" zareza "G" na eni strani in oznako "FS" zareza "20" na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje hipertenzije.
Zdravljenje simptomatskega srčnega popuščanja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Natrijev fozinoprilat dajemo peroralno v obliki enkratnega dnevnega odmerka. Kot pri vseh drugih zdravilih, ki se jemljejo enkrat dnevno, ga je potrebno vzeti vsak dan ob približno enakem času. Hrana ne vpliva na absorpcijo natrijevega fozinoprilata. Tablete je treba pogoltniti s požirkom vode vsak dan ob približno enakem času.

Običajni začetni odmerek 10 mg ni bil preizkušen na bolnikih z resnim srčnim popuščanjem NYHA IV in na bolnikih starejših od 75 let, zdravljenih zaradi srčnega popuščanja (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih s tveganjem za pojav hipotenzije (zaradi aktivacije sistema renin-angiotenzin-aldosteron, glejte poglavje 4.4), kot so bolniki z resnim srčnim popuščanjem (NYHA IV), bolniki starejši od 75 let, bolniki zdravljeni zaradi srčnega popuščanja, bolniki z resno okvaro ledvic in/ali jeter in bolniki, ki se zdravijo z diuretiki, je priporočljivo začeti zdravljenje z nižjim (5 mg) odmerkom.

Vsakemu bolniku je potrebno odmerek individualno prilagoditi glede na njegovo stanje in odziv krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

Hipertenzija

Natrijev fozinoprilat lahko uporabljamo v monoterapiji ali v kombinaciji z antihipertenzivi iz drugih skupin.

*Bolniki s hipertenzijo, ki se ne zdravijo z diuretiki*Začetni odmerek

Priporočeni začetni odmerek je 10 mg enkrat dnevno. Pri bolnikih z močno aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteronskim sistemom (predvsem pri renovaskularni hipertenziji, zmanjšanju količine soli in/ali volumna krvi, dekompenzaciji srca ali hudi hipertenziji) lahko pride po začetnem odmerku do izrazitega padca krvnega tlaka. Ti bolniki morajo začeti zdravljenje pod zdravniškim nadzorom.

Vzdrževalni odmerek

Običajni dnevni odmerek je od 10 mg do največjega enkratnega odmerka 40 mg. Če z določenim odmerkom ne moremo doseči želenega terapevtskega učinka v 3 do 4 tednih, v splošnem velja, da lahko odmerek še povečamo.

Bolniki s hipertenzijo, ki se sočasno zdravijo z diuretiki

Po začetku zdravljenja z natrijevim fozinoprilatom se lahko pojavi simptomatska hipotenzija. Verjetnejša je pri bolnikih, ki sočasno jemljejo tudi diuretike, predvsem pri bolnikih s srčnim popuščanjem, pri starejših bolnikih (čez 75 let) in pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem. Priporočljiva je previdnost, saj je pri teh bolnikih lahko zmanjšan tudi volumen krvi in/ali količina soli. Če je mogoče, prekinemo zdravljenje z diuretiki 2 do 3 dni pred začetkom zdravljenja z natrijevim fozinoprilatom. Pri bolnikih s hipertenzijo, pri katerih zdravljenja z diuretiki ni možno prekiniti, moramo zdravljenje z natrijevim fozinoprilatom začeti z odmerkom 5 mg. Spremljati moramo delovanje ledvic in serumsko koncentracijo kalija. Odzivu krvnega tlaka moramo prilagoditi tudi nadaljnje odmerjanje natrijevega fozinoprilata. Če je potrebno, lahko zdravljenje z diuretiki nadaljujemo (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Ob uvedbi zdravljenja pri bolniku, ki že jemlje diuretike, je priporočljivo zdravljenje z natrijevim fozinoprilatom začeti pod zdravniškim nadzorom, ki naj traja nekaj ur, dokler se krvni tlak ne ustali.

Srčno popuščanje

Pri bolnikih s simptomatskim srčnim popuščanjem in zadrževanjem tekočine moramo natrijev fozinoprilat uporabljati kot dodatno zdravljenje ob zdravljenju z diuretiki in, kadar je potrebno, tudi digitalisom. Priporočljiv začetni odmerek je 10 mg enkrat dnevno, ki ga začnemo dajati pod strogim zdravniškim nadzorom. Začetni odmerek 10 mg ni bil preizkušen na bolnikih z resnim srčnim popuščanjem NYHA IV in/ali na bolnikih starejših od 75 let (glejte poglavje 4.4). Če bolniki začetni odmerek dobro prenašajo, lahko na osnovi njihovega kliničnega odziva odmerek titriramo do 40 mg, enkrat dnevno. Pojav hipotenzije po začetnem odmerku ne sme ovirati skrbne titracije odmerka natrijevega fozinoprilata po tem, ko smo učinkovito obvladali hipotenzijo.

Pri bolnikih z visokim tveganjem za pojav simptomatske hipotenzije, npr. pri bolnikih z zmanjšano količino soli, z ali brez prisotne hiponatriemije, bolnikih s hipovolemijo ali bolnikih, ki so bili deležni intenzivnega zdravljenja z diuretiki, je potrebno ta stanja ustrezno obravnavati, če je mogoče, še pred začetkom zdravljenja z natrijevim fozinoprilatom. Zdravnik, ki uvaja zdravljenje, lahko pretehta možnost jemanja začetnega odmerka 5 mg, s katerim določi hipotenzivni učinek pri bolnikih z visokim tveganjem. Odmerek mora kasneje prilagoditi, dokler ni dosežen optimalen odziv. Spremljati moramo delovanje ledvic in serumsko koncentracijo kalija (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z ledvičnim popuščanjem

Priporočljiv začetni odmerek je 10 mg dnevno, vendar svetujemo previdnost, še zlasti pri bolnikih, ki imajo hitrost glomerulne filtracije manjšo od 10 ml/min.

Bolniki z zmanjšanim delovanjem jeter

Priporočljiv je začetni odmerek 10 mg dnevno, vendar svetujemo previdnost. Čeprav je hitrost hidrolize lahko zmanjšana, pa obseg hidrolize ni bistveno zmanjšan pri bolnikih z jetrnim popuščanjem. V tej skupini bolnikov je dokazan zmanjšan jetrni očistek natrijevega fozinoprilata s kompenzatornim povečanjem izločanja preko ledvic.

Otroci in mladostniki

Uporaba pri teh starostnih skupinah ni priporočljiva. Podatkov iz kliničnih preskušanj uporabe fozinopriila pri hipertenzivnih otrocih, starih 6 let in več, je malo (glejte poglavja 5.1, 5.2 in 4.8).

Optimalno odmerjanje ni bilo določeno za nobeno starostno skupino otrok. Za odmerjanje pri otrocih, ki tehtajo manj kot 50 kg, ni na voljo primerne jakosti.

Uporaba zdravila pri starejših bolnikih

Pri bolnikih s klinično normalnim delovanjem ledvic in jeter ni potrebno znižanje odmerka, saj v primerjavi z mlajšimi preiskovanci niso opazili značilnih razlik v farmakokinetičnih parametrih ali antihipertenzivnem učinku fozinopriila. Vendar je potrebno spremljati delovanje ledvic in koncentracijo kalija v serumu, saj se lahko pojavi poslabšanje delovanja ledvic in hiperkaliemija.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za natrijev fozinoprilat, druge zaviralce angiotenzinske konvertaze (ACE) ali katerokoli pomožno snov,
- angioedem v anamnezi, povezan s predhodnim zdravljenjem z zaviralci ACE,
- deden ali idiopatski angionevrotični edem,
- drugo in tretje tromesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6)
- obdobje dojenja.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Začetni odmerek 10 mg ni bil preizkušen na bolnikih starejših od 75 let, zdravljenih zaradi srčnega popuščanja, niti na bolnikih z resnim srčnim popuščanjem NYHA IV. Pri bolnikih z resnim srčnim popuščanjem (NYHA IV) in/ali starejših bolnikih, pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem, zdravljenimi zaradi srčnega popuščanja ali pri hipertenzivnih bolnikih, sočasno zdravljenih z diuretiki, lahko ob začetku zdravljenja z odmerkom 10 mg fozinopriila pričakujemo povečano tveganje obsežne hipotenzije, hiperkaliemije in/ali hitrega porasta nivojev kalija.

Simptomatska hipotenzija

Simptomatska hipotenzija se redko pojavi v nezapletenih primerih bolnikov s hipertenzijo. Pri bolnikih s hipertenzijo, ki jemljejo natrijev fozinoprilat je verjetneje, da se bo hipotenzija pojavila, če ima bolnik zmanjšan volumen krvi, npr. pri zdravljenju z diuretiki, omejevanju vnosa soli s hrano, dializi, driski ali bruhanju ali pri hudi od renina odvisni obliki hipertenzije (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Pri bolnikih s srčnim popuščanjem z ali brez prisotne ledvične insuficience so opazili pojav simptomatske hipotenzije. Ta je verjetnejša pri bolnikih s hujšimi oblikami srčnega popuščanja, ki se odražajo v uporabi visokih odmerkov diuretikov Henlejeve zanke, s hiponatriemijo ali funkcionalnim ledvičnim popuščanjem ter pri starejših bolnikih. Pri bolnikih s povečanim tveganjem za pojav simptomatske hipotenzije moramo začetek zdravljenja in prilagoditev odmerka natančno spremljati. Varnost pri začetnem odmerku 10 mg ni bila preizkušena na bolnikih z resnim srčnim popuščanjem NYHA IV. Podobno velja za bolnike z ishemično boleznijo srca ali cerebrovaskularno boleznijo, pri katerih bi izrazil padec krvnega tlaka lahko povzročil miokarni infarkt ali cerebrovaskularni dogodek. Če se pojavi hipotenzija, moramo bolnika položiti na hrbet in mu, če je potrebno, dati intravensko infuzijo raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %). Prehoden hipotenzivni odgovor ni kontraindikacija za nadaljnje odmerke, ki jih običajno lahko damo brez težav potem, ko je po povečanju volumna krvi porasel krvni tlak.

Pri nekaterih bolnikih s srčnim popuščanjem, ki imajo normalen ali nizek krvni tlak, lahko pride pri uporabi natrijevega fozinoprilata do dodatnega padca systemskega krvnega tlaka. Učinek je pričakovan in običajno ne zahteva prekinitve zdravljenja. Če hipotenzija postane simptomatska, bo morda potrebno zmanjšati odmerek ali prekiniti zdravljenje z natrijevim fozinoprilatom.

Aortna in mitralna valvularna stenoza/hipertrofična kardiomiopatija

Kot pri drugih zaviralcih angiotenzinske konvertaze (ACE) je potrebno pri bolnikih z mitralno valvularno stenozo in obstrukcijo pretoka iz levega prekata, ki se pojavi pri aortni stenozii ali hipertrofični kardiomiopatiji, natrijev fozinoprilat uporabljati previdno.

Motnje v delovanju ledvic

V primerih motenj v delovanju ledvic, začetnega odmerka natrijevega fozinoprilata ni potrebno prilagoditi. Rutinsko spremljanje koncentracije kalija in kreatinina pa je del običajne zdravstvene oskrbe teh bolnikov.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem lahko hipotenzija, ki se pojavi po začetku zdravljenja z zaviralci ACE, vodi do večjih motenj v delovanju ledvic. V teh primerih so poročali o pojavu akutne ledvične odpovedi, ki je običajno reverzibilna.

Pri nekaterih bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali s stenozo arterije edine ledvice, ki se zdravijo z zaviralci ACE, so opazili zvišanje koncentracije sečnine v krvi in kreatinina v serumu, ki pa sta bili običajno reverzibilni po prekinitvi zdravljenja. To je še zlasti verjetno pri bolnikih z ledvično insuficienco. Pri bolnikih z renovaskularno hipertenzijo je povečano tveganje za pojav hude hipotenzije in ledvične insuficience. Pri teh bolnikih moramo zdravljenje začeti z nizkimi odmerki in previdno titracijo odmerkov pod strogim zdravniškim nadzorom. Zdravljenje z diuretiki lahko dodatno pripomore k zgoraj omenjenim zapletom, zato je potrebno zdravljenje z njimi prekiniti ter v prvih tednih zdravljenja z natrijevim fozinoprilatom spremljati delovanje ledvic.

Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo, pri katerih predhodno niso opazili boleznii ledvičnega žilja, sta se, zlasti pri sočasni uporabi natrijevega fozinoprilata z diuretikom, povišali koncentraciji sečnine v krvi in kreatinina v serumu in sta bili običajno manjši in prehodni. Povečanje koncentracije je verjetnejše pri bolnikih z že obstoječim ledvičnim popuščanjem. Potrebno je zmanjšanje odmerka in/ali prekinitve zdravljenja z diuretikom in/ali zaviralcem ACE.

Proteinurija

Pri bolnikih z že obstoječim ledvičnim popuščanjem se v redkih primerih lahko pojavi proteinurija. V primeru klinično pomembne proteinurije (koncentracija višja od 1 g/dan) lahko fozinopril uporabljamo šele po zelo kritični oceni razmerja med koristjo in tveganjem ter ob rednem spremljanju kliničnih in laboratorijskih kemičnih parametrov.

Preobčutljivost/angioedem

Pri zdravljenju bolnikov z zaviralci ACE, vključno z natrijevim fozinoprilatom, so v redkih primerih poročali o angioedemu obraza, okončin, ustnic, jezika, glotisa in/ali grla, ki se lahko pojavi kadarkoli v času zdravljenja. V teh primerih je potrebno zdravljenje z natrijevim fozinoprilatom takoj prekiniti ter začeti ustrezno zdravljenje in spremljanje, da bi zagotovili popolno izginotje simptomov še pred odpustom bolnikov. Tudi v primerih, kjer je prisotna le otekline jezika brez dihalne stiske je lahko potrebno daljše opazovanje, saj zdravljenje z antihistaminiki in kortikosteroidi vedno ne zadostuje.

V zelo redkih primerih so poročali o smrtih zaradi angioedema povezanega z edemom grla ali jezika. Pri bolnikih, ki imajo edem jezika, glotisa ali grla lahko pride do zožitve dihalnih poti še zlasti, če je bolnik že imel operacijo dihalnih poti. V teh primerih moramo takoj nuditi nujno medicinsko pomoč, kar lahko vključuje tudi dajanje adrenalina in/ali vzdrževanje prehodnosti dihalnih poti. Bolniki morajo biti do popolnega in trajnega izginotja simptomov pod strogim zdravniškim nadzorom.

Angioedem se pri uporabi zaviralcev ACE pogosteje pojavi pri bolnikih črne rase kot pri ostalih.

Pri bolnikih z angioedemom v anamnezi, ki ni povezan z zdravljenjem z zaviralci ACE je lahko tveganje za pojav angioedema v času jemanja zaviralca ACE povečano (glejte poglavje 4.3 Kontraindikacije).

Anafilaktoidne reakcije pri hemodializnih bolnikih

Pri bolnikih, ki pri dializi uporabljajo membrane z visokim pretokom (npr. AN 69) in sočasno jemljejo zaviralec ACE so poročali o anafilaktoidnih reakcijah. Pri teh bolnikih moramo pretehtati ali bomo uporabili drugo vrsto dializne membrane ali antihipertenziv iz druge skupine.

Anafilaktoidne reakcije pri aferezi lipoproteinov majhne gostote (LDL - low-density lipoproteins)

V redkih primerih so se pri bolnikih, ki so v času afereze LDL z dekstransulfatom jemali zaviralce ACE, pojavile življenje ogrožujoče anafilaktoidne reakcije. Tem reakcijam se lahko izognemo z začasno prekinitvijo zdravljenja z zaviralcem ACE pred vsako aferezo.

Desenzibilizacija

Bolniki, ki v času desenzibilizacije (npr. s strupom kožokrilcev) jemljejo zaviralce ACE imajo stalne anafilaktoidne reakcije. Pri teh bolnikih se lahko reakcijam izognemo, če zdravljenje z zaviralci ACE začasno prekinemo, vendar pa se reakcije ponovno pojavijo ob nenamernem ponovnem jemanju zdravila.

Jetrna odpoved

Pri bolnikih z motnjami v delovanju jeter lahko pride do pojava visokih plazemskih koncentracij fozinopriila. V zelo redkih primerih je uporaba zaviralcev ACE povezana s sindromom, ki se začne s holestatsko zlatenico ali hepatitisom in vodi do fulminantne nekroze in (včasih) tudi smrti. Mehanizem sindroma ni pojasnjen. Bolniki, ki jemljejo natrijev fozinoprilat in pri katerih se pojavi zlatenica ali izrazito povečanje vrednosti jetrnih encimov morajo prekiniti zdravljenje z natrijevim fozinoprilatom, zdravnik pa jih mora tudi naprej ustrezno spremljati.

Nevtropenija/agranulocitoza

Pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce ACE so poročali o nevtropeniji/agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in brez drugih dejavnikov, ki vodijo do zapletov se nevtropenija pojavi redko. Nevtropenija in agranulocitoza sta reverzibilni po prekinitvi zdravljenja z zaviralcem ACE. Natrijev fozinoprilat je potrebno uporabljati izredno previdno pri bolnikih z žilnimi boleznimi, kjer je prizadet kolagen, pri bolnikih, ki se zdravijo z imunosupresivi, alopurinolom ali prokainamidom, ali pri bolnikih, pri katerih je prisotna kombinacija teh dejavnikov, ki povzročajo zaplete, še zlasti če imajo že obstoječo motnjo v delovanju ledvic. Pri nekaterih od teh bolnikov so se razvile hude okužbe, ki se v maloštevilnih primerih niso odzivale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če pri teh bolnikih uporabljamo natrijev fozinoprilat, je potrebno redno spremljanje števila belih krvnih celic ter bolnikom naročiti, da poročajo o kakršnihkoli znakih okužbe.

Rasa

Tako kot drugi zaviralci ACE je lahko tudi natrijev fozinoprilat manj učinkovit pri zniževanju krvnega tlaka pri bolnikih črne rase, kot pri drugih bolnikih. To je verjetno posledica večje prevalence stanj z majhno koncentracijo renina med bolniki črne rase s hipertenzijo.

Kašelj

Pri uporabi zaviralcev ACE so poročali o pojavu kašlja. Značilno je, da je kašelj neproduktiven, traja dalj časa in preneha po prekinitvi zdravljenja. Kašelj, ki ga povzročajo zaviralci ACE, moramo upoštevati tudi kot del diferencialne diagnoze kašlja.

Operacija/anestezija

Pri bolnikih med obsežno operacijo ali anestezijo z zdravili, ki povzročajo hipotenzijo, lahko natrijev fozinoprilat zavira tvorbo angiotenzina II, kot sekundarni odziv na kompenzacijsko povečanje koncentracije renina. Če se pojavi hipotenzija, za katero menite, da je posledica delovanja tega mehanizma, jo lahko uravnate s povečanjem volumna krvi.

Hiperkaliemija

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno z natrijevim fozinoprilatom, so opazili zvišanje koncentracije kalija v serumu. Povečano tveganje za razvoj hiperkaliemije imajo starejši

bolniki, bolniki z ledvično insuficienco, z resnim srčnim popuščanjem, s sladkorno boleznijo, bolniki, ki sočasno jemljejo antikaliuretične diuretike, dodatke kalija ali nadomestke soli, ki vsebujejo kalij, ali bolniki, ki jemljejo druga zdravila, ki so povezana z zvišanjem koncentracije kalija v serumu (npr. heparin). Če je sočasna uporaba zgoraj omenjenih zdravil potrebna, je priporočljivo redno spremljanje serumske koncentracije kalija (glejte poglavje 4.5).

Bolniki s sladkorno boleznijo

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo s peroralnimi antidiabetiki ali inzulinom, je potrebno v prvem mesecu zdravljenja z zaviralcem ACE natančno spremljati nadzor glikemije (glejte poglavje 4.5).

Litij

Sočasne uporabe litija in natrijevega fozinoprilata v splošnem ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost in dojenje

Zdravljenja z zaviralci ACE se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Diuretiki

Če terapiji bolnika, ki jemlje natrijev fozinoprilat, dodamo diuretik, je antihipertenzivni učinek običajno aditiven.

Pri bolnikih, ki že jemljejo diuretike in še zlasti pri tistih, ki so zdravljenje z diuretiki začeli nedavno, lahko ob uvedbi zdravljenja z natrijevim fozinoprilatom občasno pride do izrazitega znižanja krvnega tlaka. Možnost pojava simptomatske hipotenzije pri jemanju natrijevega fozinoprilata lahko zmanjšamo tako, da pred začetkom zdravljenja z njim prekinemo zdravljenje z diuretikom (glejte poglavji 4.4 in 4.2).

Dodatki kalija, antikaliuretični diuretiki, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij ali druga zdravila, ki so povezana z zvišanjem koncentracije kalija v serumu (npr. heparin) (glejte poglavje 4.4 Hiperkaliemija)

Čeprav je v kliničnih preskušanih serumska koncentracija kalija običajno ostala znotraj meja normalnih vrednosti, se je pri nekaterih bolnikih pojavila hiperkaliemija. Dejavniki tveganja za razvoj hiperkaliemije so ledvična insuficienca, sladkorna bolezen ter sočasna uporaba antikaliuretičnih diuretikov (npr. spironolaktona, triamterena ali amilorida), dodatkov kalija, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij ali drugih zdravil, ki so povezana z zvišanjem koncentracije kalija v serumu (npr. heparin). Uporaba zgoraj omenjenih zdravil lahko, še zlasti pri bolnikih z motnjami v delovanju ledvic, povzroči značilno zvišanje koncentracije kalija v serumu.

Če jemljejo bolniki natrijev fozinoprilat skupaj z diuretiki, ki povečujejo izgubo kalija, se stanje z diuretiki povzročene hiperkaliemije lahko izboljša.

Litij

Pri sočasni uporabi litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem zvišanju koncentracij litija v serumu ter posledični toksičnosti. Sočasna uporaba s tiazidnimi diuretiki lahko poveča tveganje za pojav toksičnih učinkov litija ter še stopnjuje že tako povečano toksičnost litija ob sočasni uporabi z zaviralci ACE. Sočasna uporaba natrijevega fozinoprilata z litijem ni priporočljiva, če pa je uporaba te kombinacije vseeno potrebna, moramo skrbno spremljati serumske koncentracije litija (glejte poglavje 4.4).

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), vključno z odmerki acetilsalicilne kisline ≥ 3 g/dan

Kronična uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko zmanjša antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE. Nesteroidna protivnetna zdravila in zaviralci ACE imajo aditiven učinek na zvišanje koncentracije kalija v serumu, kar lahko vodi v poslabšanje delovanja ledvic. Učinek je običajno reverzibilen. V redkih primerih lahko pride do akutne ledvične odpovedi, še zlasti pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic, npr. pri starejših ali dehidriranih bolnikih.

Drugi antihipertenzivi

Sočasna uporaba z drugimi antihipertenzivi, kot so zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, metildopa, kalcijevi antagonisti in diuretiki, lahko poveča antihipertenzivni učinek.

Sočasna uporaba z gliceriltrinitratom in drugimi nitrati ali z drugimi vazodilatatorji lahko še dodatno zniža krvni tlak.

Triciklični antidepresivi/antipsihotiki/anestetiki

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z nekaterimi anestetiki, tricikličnimi antidepresivi in antipsihotiki lahko povzroči še dodatno znižanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

Simpatomimetiki

Simpatomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivne učinke zaviralcev ACE.

Antidiabetiki

Epidemiološke študije so pokazale, da sočasna uporaba zaviralcev ACE in antidiabetikov (inzulin, peroralni antidiabetiki) lahko poveča učinek na zniževanje povišane koncentracije glukoze v krvi, kar poveča tveganje za pojav hipoglikemije. To je verjetneje v prvih tednih po uvedbi kombiniranega zdravljenja ter pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem.

Acetilsalicilna kislina, trombolitiki, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, nitrati

Natrijev fozinoprilat lahko uporabljamo sočasno z acetilsalicilno kislino (v odmerkih, ki se uporabljajo za zdravljenje bolezni srca), trombolitiki, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in/ali nitrati.

Imunosupresivi, citostatiki, sistemska uporaba kortikosteroidov, prokainamid ali alopurinol

Sočasni uporabi natrijevega fozinoprilata z imunosupresivi in/ali zdravili, ki lahko povzročajo levkopenijo, se je potrebno izogibati.

Alkohol

Alkohol poveča hipotenzivni učinek natrijevega fozinoprilata.

Antacidi

Antacidi (npr. aluminijev hidroksid, magnezijev hidroksid, simetikon) lahko motijo absorpcijo natrijevega fozinoprilata, zato morata med jemanjem obeh zdravil preteči vsaj dve uri.

Vpliv na laboratorijske izvide

Natrijev fozinoprilat lahko pri uporabi metode absorpcije na aktivno oglje (reagenčni komplet RIA Digi-Tab za digoksin) vodi do določitve lažno znižanih vrednosti digoksina v serumu. Pred izvedbo testov za določitev delovanja obščitnice je potrebno zdravljenje z natrijevim fozinoprilatom za nekaj dni prekiniti.

4.6 Nosečnost in dojenje

Uporaba zaviralcev ACE v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba zaviralcev ACE je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je

nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Podatkov o uporabi zdravila Fozinopril Mylan med dojenjem ni na voljo, zato uporaba zdravila Fozinopril Mylan med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem je treba dati prednost alternativnim oblikam zdravljenja z bolj poznanim varnostnim profilom. To še posebej velja v času dojenja novorojencev ali nedonošenčkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Fozinopril Mylan 10 mg/20 mg tablete ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Čeprav ni pričakovati, da bi natrijev fozinoprilat imel neposreden vpliv, pa lahko neželeni učinki, kot so hipotenzija, omotičnost in vrtoglavica vplivajo na sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji.

Ti učinki se pojavijo predvsem na začetku zdravljenja, ob povečanju odmerka, pri prehodu iz zdravljenja z drugimi zdravili in ob sočasni uporabi alkohola ter so odvisni predvsem od dovzetnosti posameznika.

4.8 Neželeni učinki

Pri zdravljenju z natrijevim fozinoprilatom ali drugimi zaviralci ACE so opazili spodaj navedene neželene učinke. Neželeni učinki so bili običajno blagi in prehodni.

Zelo pogosti:	≥ 1/10
Pogosti:	≥ 1/100 do < 1/10
Občasni:	≥ 1/1.000 do < 1/100
Redki:	≥ 1/10.000 do < 1/1.000
Zelo redki:	< 1/10.000 vključno s posameznimi primeri

Niso znani (na podlagi razpoložljivih podatkov jih ni mogoče oceniti).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

občasni: prehodno znižanje koncentracije hemoglobina, zmanjšanje hematokrita

redki: prehodna anemija, eozinofilija, levkopenija, limfadenopatija, nevtropenija, trombocitopenija

zelo redki: agranulocitoza

Presnovne in prehranske motnje

občasni: zmanjšanje apetita, protin, hiperkaliemija

Psihiatrične motnje

občasni: depresija, zmedenost

Bolezni živčevja

pogosti: omotičnost, glavobol

občasni: možganski infarkt, parestezija, zaspanost, kap, sinkopa, motnje okusa, tremor, motnje spanja

redki: disfazija, motnje spomina, disorientiranost

Očesne bolezni

občasni: motnje vida

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

občasni: bolečine v ušesu, tinitus, vrtoglavica

Srčne bolezni

pogosti: tahikardija

občasni: angina pectoris, miokardni infarkt ali cerebrovaskularni dogodek, palpitacije, zastoj srca, motnje srčnega ritma, motnje prevajanja

Žilne bolezni

pogosti: hipotenzija, ortostatska hipotenzija

občasni: hipertenzija, šok, prehodna ishemija

redki: rdečica, krvavitev, periferna žilna bolezen

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

pogosti: kašelj

občasni: dispneja, rinitis, sinuzitis, traheobronhitis

redki: bronhospazm, epistaksa, laringitis/hripavost, pljučnica, pljučna kongestija

Bolezni prebavil

pogosti: slabost, bruhanje, driska

občasni: zaprtost, suha usta, flatulenca

redki: lezije v ustih, pankreatitis, otekel jezik, napihnjen trebuh, disfagija

zelo redki: intestinalni angioedem, (sub)ileus

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

redki: hepatitis

zelo redki: odpoved jeter

Bolezni kože in podkožja

pogosti: izpuščaj, angioedem, dermatitis

občasni: hiperhidroza, pruritus, urtikarija

redki: ekhimoza

Poročali so tudi o skupku simptomov, ki lahko vključuje enega ali več od navedenih simptomov: zvišana telesna temperatura, vaskulitis, mialgija, artralgiya/artritis, pozitivna antinuklearna protitelesa (ANA), povečana hitrost sedimentacije eritrocitov (ESR), eozinofilija in levkocitoza, izpuščaj, fotosenzitivnost ali druge oblike kožnih sprememb.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

občasni: mialgija

redki: artritis

Bolezni sečil

občasni: ledvična odpoved, proteinurija

redki: obolenja prostate

zelo redki: akutna ledvična odpoved

Motnje reprodukcije in dojk

občasni: spolna disfunkcija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

pogosti: bolečine v prsih (niso povezane s srcem), šibkost

občasni: zvišana telesna temperatura, periferni edem, nenadna smrt, bolečine v prsnem košu

redki: šibkost ene od okončin

Preiskave

pogosti: zvišanje vrednosti alkalne fosfataze, bilirubina, laktat-dehidrogenaze, transaminaz

občasni: povečanje telesne mase, zvišanje koncentracije sečnine v krvi, zvišanje koncentracije kreatinina v serumu, hiperkaliemija

redki: rahlo zvišanje koncentracije hemoglobina, hiponatriemija

Klinične študije, izvedene z natrijevim fozinoprilatom, so pokazale, da ni razlik v incidenci neželenih učinkov med starejšimi (več kot 65 let) in mlajšimi bolniki.

Podatkov o varnosti uporabe zdravila pri otrocih je malo. Ovrednotena je bila le kratkotrajna izpostavljenost. V randomizirani klinični raziskavi pri 253 otrocih in mladostnikih, v starosti od 6 do 16 let, so se v 4-tedenski dvojno slepi fazi pojavili naslednji neželeni učinki: glavobol (13,9 %), hipotenzija (4,8 %), kašelj (3,6 %) in hiperkaliemija (3,6 %), zvišanje kreatinina (9,2 %) in kreatinin-kinaze (2,9 %) v serumu. Razliko glede na odrasle predstavljajo zvišanja kreatinin-kinaze, o katerem so poročali pri navedenem preskušanju (čeprav prehodna in brez kliničnih simptomov). Dolgotrajnih učinkov fozinopriila na rast, spolno dozorevanje in splošni razvoj niso ugotavljali.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Simptomi, povezani s prevelikim odmerjanjem zaviralcev ACE so hipotenzija, cirkulatorni šok, motnje ravnovesja elektrolitov, ledvična odpoved, hiperventilacija, tahikardija, palpitacije, bradikardija, omotičnost, občutek tesnobe in kašelj.

Zdravljenje

Preveliko odmerjanje zdravila je priporočljivo zdraviti z intravensko infuzijo fiziološke raztopine natrijevega klorida.

Po zaužitju prevelikega odmerka morajo biti bolniki pod strogim zdravniškim nadzorom, najbolje na oddelkih intenzivne nege. Pogosto je potrebno spremljati serumske koncentracije elektrolitov in kreatinina. Terapevtski ukrepi so odvisni od narave in resnosti simptomov. Če od zaužitja prevelikega odmerka zdravila še ni preteklo veliko časa, lahko izvajamo ukrepe za preprečitev absorpcije zdravila, kot so izpiranje želodca, dajanje adsorbentov in natrijevega sulfata v 30 minutah po zaužitju ter ukrepe za pospešitev izločanja zdravila. Če se pojavi hipotenzija, damo bolnika v položaj za šok ter mu hitro dodajamo soli in povečujemo volumen krvi. Razmisliti je potrebno tudi o uporabi angiotenzina II. Bradikardijo ali izrazite vagalne reakcije zdravimo z dajanjem atropina. Možna je tudi uporaba spodbujevalnika.

Z dializo fozinoprilata ne moremo odstraniti iz telesa.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci angiotenzinske konvertaze, enokomponentna zdravila
Oznaka ATC: C09A A09

Mehanizem delovanja

Natrijev fozinoprilat je predzdravilo v obliki estra fozinoprilata, ki je dolgodelujoči zaviralec ACE. Po peroralnem jemanju se fozinopril hitro in popolnoma presnovi do aktivnega fozinoprilata. Natrijev fozinoprilat vsebuje fosfinsko skupino, preko katere se lahko specifično veže na aktivno mesto peptidildipeptidaze angiotenzinske konvertaze, kar preprečuje pretvorbo decapeptida angiotenzina I v oktapeptid angiotenzin II. Posledica znižane koncentracije angiotenzina II je zmanjšanje vazokonstrikcije in izločanja aldosterona, kar lahko povzroči rahlo zvišanje koncentracije kalija v

serumu ter izgube natrija in tekočine. Običajno ne pride do spremembe pretoka krvi skozi ledvica ali hitrosti glomerulne filtracije.

Zaviranje delovanja ACE tudi preprečuje razgradnjo močnega vazokonstriktorja bradikinina, kar še prispeva k antihipertenzivnemu učinku. Na ta način natrijev fozinoprilat pri bolnikih s hipertenzijo in nizkimi koncentracijami renina doseže terapevtsko delovanje.

Menijo, da so pri bolnikih s srčnim popuščanjem koristni učinki natrijevega fozinoprilata predvsem posledica zaviranja delovanja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema. ACE zaviranje zmanjša predobremenitev in sistolično obremenitev srca.

Farmakodinamika

Uporaba natrijevega fozinoprilata pri bolnikih s hipertenzijo vodi do znižanja krvnega tlaka v ležečem in stoječem položaju brez značilnega zvišanja srčne frekvence.

Pri hipertenziji začne natrijev fozinoprilat zniževati krvni tlak v eni uri po zaužitju zdravila, največji učinek pa so opazili po 3-6 urah. Pri običajnem dnevnem odmerjanju traja antihipertenzivni učinek 24 ur. Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo nizke odmerke, je lahko učinek ob koncu odmernega intervala zmanjšan. Ortostatski učinki in tahikardija so redki, vendar se lahko pojavijo pri bolnikih z zmanjšano količino soli ali hipovolemijo (glejte poglavje 4.4). Pri nekaterih bolnikih je za doseg optimalnega znižanja krvnega tlaka potrebno 3 – 4 tedne zdravljenja. Učinek natrijevega fozinoprilata in tiazidnih diuretikov je aditiven.

Pri srčnem popuščanju natrijev fozinoprilat izboljša simptome in prenašanje napora ter zmanjša resnost in pogostnost hospitalizacij zaradi odpovedi srca.

V študiji izvedeni pri 8 bolnikih s cirozo, enomesečno jemanje fozinopriila v odmerku 20 mg/dan ni povzročilo spremembe delovanja jeter (vrednosti alanin-transferaze, gama-glutamyltransferaze, testov očiščka galaktoze in antipirina) ali ledvic.

Znižanje krvnega tlaka z nizkimi (0,1 mg/kg), srednjimi (0,3 mg/kg) in visokimi (0,6 mg/kg) ciljnim odmerki fozinopriila enkrat dnevno, je bilo ovrednoteno v radnomizirani dvojno slepi raziskavi pri 252 otrocih in mladostnikih, s hipertenzijo ali visoko normalnim krvnim tlakom, v starosti od 6 do 16 let. Po končanem 4-tedenskem zdravljenju je bilo srednje znižanje izhodiščne vrednosti najnižjega sistoličnega krvnega tlaka podobno pri otrocih, zdravljenih z nizkimi, srednjimi in visokimi odmerki fozinopriila. Pri treh različnih odmerkih razmerje odziva od odmerka ni bilo dokazano. Za odmerjanje pri otrocih, ki tehtajo manj kot 50 kg ni va voljo primerne jakosti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem jemanju je obseg absorpcije fozinopriila v povprečju med 30 % in 40 %. Prisotnost hrane v gastrointestinalnem traktu ne vpliva na absorpcijo fozinopriila, čeprav je hitrost absorpcije lahko zmanjšana. Hitra in popolna hidroliza do aktivnega fozinoprilata poteče v sluznici prebavil in v jetrih.

Hitrost za doseg C_{max} je neodvisna od odmerka. C_{max} je dosežena po približno treh urah in je v skladu z največjo inhibicijo presornega odgovora angiotenzina I, ki je dosežena 3 do 6 ur po jemanju zdravila. Pri večkratnih ali enkratnih odmerkih so farmakokinetični parametri (C_{max} , AUC) direktno sorazmerni apliciranemu odmerku fozinopriila.

Porazdelitev

Fozinoprilat se v velikem obsegu veže na plazemske beljakovine (> 95 %), ima relativno majhen volumen porazdelitve in se v zanemarljivo majhnem obsegu veže na celične komponente v krvi.

Presnova

Eno uro po peroralnem jemanju natrijevega fozinoprilata je v plazmi prisotnega le še manj kot 1 % v nespremenjeni obliki, 75 % je prisotnega v obliki aktivnega fozinoprilata in 15–20 % v obliki glukuronida fozinoprilata (neaktiven). Preostanek (~ 5 %) je v obliki 4-hidroksi presnovka fozinoprilata (aktiven).

Izločanje

Po intravenski uporabi poteka izločanje fozinopriila preko jeter in ledvic. Pri bolnikih s hipertenzijo in normalnim delovanjem ledvic in jeter, ki so prejeli ponavljajoče se odmerke fozinopriila, je bila učinkovita $t_{1/2}$ za akumulacijo fozinopriilata v povprečju 11,5 ur. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem je bila učinkovita $t_{1/2}$ 14 ur. Izločanje fozinopriila poteka preko jeter in ledvic.

Posebne skupine bolnikov

Pri bolnikih z ledvično odpovedjo (očistek kreatinina < 80 ml/min/1,73 m²) je celokupni telesni očistek fozinopriilata približno za polovico manjši kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, medtem ko med omenjenima skupinama bolnikov niso opazili razlik v absorpciji, biološki uporabnosti in vezavi na plazemske beljakovine. Očistek fozinopriilata se ne spreminja glede na stopnjo ledvične odpovedi. Zmanjšanje izločanja preko ledvic se kompenzira s povečanjem izločanja preko jeter in žolčnika. Pri bolnikih z različnimi stopnjami ledvične odpovedi, vključno s končno ledvično odpovedjo (očistek kreatinina < 10 ml/min/1,73 m²), so opazili rahlo povečanje vrednosti AUC (manj kot dvakratnik normalnih vrednosti).

Pri bolnikih z jetrno odpovedjo (alkoholizem ali biliarna ciroza) hidroliza natrijevega fozinopriilata ni pomembno zmanjšana, čeprav je lahko zmanjšana hitrost hidrolize. Celokupni očistek fozinopriilata doseže skoraj polovico očistka, ki so ga določili pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter.

Nekaj farmakokinetičnih podatkov pri otrocih in mladostnikih izhaja iz raziskave farmakokinetike pri 19 bolnikih s hipertenzijo, v starosti od 6 do 16 let, ki so prejeli enkratni odmerek 0,3 mg/kg fozinopriila v obliki raztopine.

Primerljivost vrednosti AUC in C_{max} fozinopriilata (aktivne oblike fozinopriila) pri otrocih v starosti od 6 do 16 let, z vrednostmi, opaženimi pri odraslih, ki so prejeli 20 mg fozinopriila, v obliki raztopine, je potrebno še dokazati.

Končni razpolovni čas izločanja fozinopriilata je bil 11–13 ur in je bil podoben v vseh stopnjah raziskave.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Standardna preskušanja farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, mutagenega in kancerogenega potenciala natrijevega fozinopriilata niso pokazala posebnega tveganja za človeka. Študije reproduktivne toksičnosti natrijevega fozinopriilata pri podganah niso pokazale negativnih učinkov na plodnost in sposobnost razmnoževanja, niti teratogenega učinka. Zaviralci ACE, kot skupina, če se dajejo v drugem ali tretjem trimesečju, povzročajo neželene učinke na pozen razvoj ploda, kar se kaže kot smrt fetusa in prirojene nepravilnosti, še zlasti pri lobanji. Poleg tega so poročali tudi o fetotoksičnosti, znotrajmaterničnem zaostanku v rasti in "patent ductus arteriosus". Domnevajo, da te razvojne nenormalnosti delno povzročata učinek zaviralca ACE na renin-angiotenzinski sistem fetusa, delno pa je vzrok ishemija, ki je posledica hipotonije pri materi in zmanjšane dotoka krvi v plod ter s tem manjše oskrbe ploda s krvjo in hrano. V študiji pri podganjih samičkah, ki so prejemale fozinopril pred parjenjem in med brejostjo, so med dojenjem opazili povečano smrtnost pri mladičih. Pokazalo se je, da natrijev fozinoprilat prehaja placento in se izloča v mleko.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

predgelirani škrob
mikrokristalna celuloza
natrijev karboksimetilškrob (tip A)
hidroksipropil celuloza
krospovidon
glicerilbehenat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/ACLAR/aluminijevi pretisni omoti v pakiranjih po 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90 in 100 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Generics [UK] Ltd., Station Close, Potters Bar, Hertfordshire, EN6 1TL, Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

Fozinopril Mylan 10 mg tablete: 5363-I-1988/08

Fozinopril Mylan 20 mg tablete: 5363-I-1989/08

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

28.11.2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

19.06.2010