

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Monotens 10 mg tablete
Monotens 20 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 10 mg natrijeve soli fozinopрила.
Ena tableta vsebuje 20 mg natrijeve soli fozinopрила.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena 10 mg tableta vsebuje 118 mg laktoze monohidrata.
Ena 20 mg tableta vsebuje 108 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Monotens 10 mg tablete:

Bele do sivobelega okrogle tablete z oznako "FL10". V premeru merijo 8 mm.

Monotens 20 mg tablete:

Bele do sivobelega okrogle tablete z oznako "FL20". V premeru merijo 8 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje hipertenzije.

Zdravljenje simptomatskega srčnega popuščanja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Bolnik mora natrijevo sol fozinopрила jemati peroralno v obliki enkratnega dnevnega odmerka. Kot druga zdravila, ki se jih jemlje enkrat na dan, je treba tudi natrijevo sol fozinopрила jemati vsak dan ob približno istem času. Hrana ne vpliva na absorpcijo natrijeve soli fozinopрила. Odmerek je treba prilagoditi vsakemu bolniku posebej v skladu z bolezenskim stanjem in odzivom krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

Hipertenzija

Natrijeva sol fozinopрила se lahko uporablja kot samostojno zdravilo 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 na dan. Pri bolnikih z močno aktivacijo sistema renin-angiotenzin-aldosteron (še posebej bolniki z renovaskularno hipertenzijo, bolniki s pomanjkanjem soli in/ali volumna, bolniki s srčno dekompenzacijo ali bolniki s hudo hipertenzijo) se lahko krvni tlak po začetnem odmerku prekomerno zniža. Zdravljenje je treba uvesti pod zdravniškim nadzorom.

Vzdrževalni odmerek

Običajni dnevni odmerek je 10 mg enkrat na dan, največji dnevni odmerek pa 40 mg enkrat na dan. Če želeni terapevtski učinek po 3 do 4 tednih zdravljenja z določenim odmerkom ni dosežen, se odmerek lahko nadalje poveča.

Bolniki s hipertenzijo, ki se sočasno zdravijo z diuretiki

Po uvedbi zdravljenja z natrijevo soljo fozinopriila se lahko pojavi simptomatska hipotenzija. Pojav simptomatske hipotenzije je verjetnejši pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z diuretiki. Ker je pri teh bolnikih lahko prisotno pomanjkanje volumna in/ali soli, je potrebna previdnost. Po možnosti je treba zdravljenje z diuretikom prekiniti dva do tri dni pred uvedbo zdravljenja z natrijevo soljo fozinopriila. Pri bolnikih s hipertenzijo, pri katerih zdravljenja z diuretikom ni mogoče prekiniti, je treba zdravljenje z natrijevo soljo fozinopriila uvesti v 10 mg odmerku. Nadzirati je treba delovanje ledvic in vrednosti serumskega kalija. Nadaljnje odmerke natrijeve soli fozinopriila je treba prilagoditi odzivu krvnega tlaka. Zdravljenje z diuretikom se lahko po potrebi ponovno uvede (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Če se zdravljenje uvede pri bolniku, ki se že zdravi z diuretiki, je priporočljivo, da se zdravljenje z natrijevo soljo fozinopriila uvede pod zdravniškim nadzorom, ki mora trajati več ur, dokler se vrednost krvnega tlaka ne ustali.

Srčno popuščanje

Pri bolnikih s simptomatskim srčnim popuščanjem, je treba natrijevo sol fozinopriila uporabljati kot dodatno zdravilo k zdravljenju z diuretiki in, če je primerno, z digitalisom. Priporočeni začetni odmerek je 10 mg enkrat na dan. Zdravljenje je treba uvesti pod skrbnim zdravniškim nadzorom. Če bolnik začetni odmerek dobro prenaša, je nato treba na osnovi kliničnega odziva odmerek postopoma povečevati do 40 mg enkrat na dan. Zaradi hipotenzije, ki se lahko pojavi po začetnem odmerku, previdnega postopnega zviševanja odmerka natrijeve soli fozinopriila po učinkovitem zdravljenju hipotenzije ni treba opustiti.

Pri bolnikih z velikim tveganjem za pojav simptomatske hipotenzije, npr. bolniki s pomanjkanjem soli s hiponatriemijo ali brez nje, bolniki s hipovolemijo ali bolniki, ki so se intenzivno zdravili z diuretiki, je treba po možnosti pred začetkom zdravljenja z natrijevo soljo fozinopriila ta stanja popraviti. Lečeči zdravnik lahko razmisli o uporabi začetnega odmerka 5 mg, da tako ugotovi hipotenzivni učinek pri bolnikih z velikim tveganjem. Odmerek je treba nato prilagajati, dokler se ne doseže optimalni odziv. Nadzirati je treba delovanje ledvic in vrednosti serumskega kalija (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z ledvičnim popuščanjem

Priporočeni začetni odmerek je 10 mg enkrat na dan, vendar pa je potrebna previdnost, še posebej pri bolnikih z vrednostjo glomerulne filtracije (GFR) manjšo od 10 ml/min.

Bolniki z okvaro delovanja jeter

Priporočeni začetni odmerek je 10 mg enkrat na dan, vendar pa je potrebna previdnost. Pri bolnikih z okvaro jeter se hitrost hidrolize sicer lahko upočasni, vendar pa se njen obseg pomembneje ne zmanjša. Obstajajo dokazi, da se pri tej skupini bolnikov manjši jetrni očistek fozinopriilata kompenzira z večjim izločanjem preko ledvic.

Otroci in mladostniki (mlajši od 18 let)

Uporaba tega zdravila pri teh starostnih skupinah ni priporočljiva.

Podatkov iz kliničnih preskušanj uporabe fozinopriila pri hipertenzivnih otrocih, starih 6 let ali starejših, je malo (glejte poglavja 5.1, 5.2 in 4.8). Optimalno odmerjanje pri otrocih ni bilo določeno za nobeno starostno skupino. Za odmerjanje pri otrocih, ki tehtajo manj kot 50 kg, ni na voljo primerne jakosti.

Uporaba pri starostnikih

Pri starostnikih s klinično normalnim delovanjem ledvic in jeter odmerka ni treba prilagajati. Pri starostnikih farmakokinetični parametri in antihipertenzivni učinek namreč niso bistveno drugačni kot pri mlajših osebah.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na natrijevo sol fozinopriila ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali kateri koli drugi zaviralec angiotenzinske konvertaze (zaviralec ACE).
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hipotenzija

Pri bolnikih z nezapleteno hipertenzijo je bila uporaba natrijeve soli fozinopriila v redkih primerih povezana s pojavom hipotenzije. Pojav simptomatske hipotenzije je, podobno kot pri drugih zaviralcih ACE, najverjetnejši pri bolnikih s pomanjkanjem soli/volumna, npr. pri bolnikih, ki se intenzivno zdravijo z diuretiki in/ali imajo predpisano omejitev vnosa soli s hrano, in bolniki, ki se zdravijo z dializo. Pred uvedbo zdravljenja s fozinoprilom je treba popraviti morebitno pomanjkanje volumna in/ali soli. Prehodni hipotenzivni odziv ni kontraindikacija za nadaljevanje zdravljenja. Po dodatku ustrezne količine soli in/ali tekočin lahko bolnik zdravilo jemlje naprej brez težav.

Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, s pridruženim ledvičnim popuščanjem ali brez njega, se med zdravljenjem z zaviralcem ACE lahko pojavi močna hipotenzija, ki je lahko povezana z oligurijo, azotemijo in v redkih primerih z akutno odpovedjo ledvic in smrtjo. Pri takšnih bolnikih je treba zdravljenje z natrijevo soljo fozinopriila uvesti pod skrbnim zdravniškim nadzorom. Med prvima dvema tednoma zdravljenja in pri vsakem povečanju odmerka fozinopriila ali diuretika je treba bolnike skrbno nadzirati. Pri bolnikih z normalnim ali nizkim krvnim tlakom, ki se intenzivno zdravijo z diuretiki ali imajo hiponatriemijo, bo odmerek diuretika morda treba zmanjšati.

Hipotenzija sama po sebi pa ni vzrok za prekinitev zdravljenja s fozinoprilom. To znižanje krvnega tlaka je največje na začetku zdravljenja; v roku enega ali dveh tednov se krvni tlak ustalijo in se običajno vrne na raven pred zdravljenjem brez zmanjšanja terapevtske učinkovitosti zdravila.

Okvara delovanja ledvic

Pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem, pri katerih je delovanje ledvic lahko odvisno od aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteron sistema, se lahko pri zdravljenju z zaviralcem ACE pojavi oligurija in/ali progresivna azotemija, v redkih primerih pa celo akutna odpoved ledvic in/ali smrt.

Pri hipertenzivnih bolnikih s stenozo arterije ene ali obeh ledvic se med zdravljenjem z zaviralcem ACE lahko zviša vrednost dušika sečnine v krvi in vrednost serumskega kreatinina. Ta povečanja so po prekinitvi zdravljenja običajno reverzibilna. Pri takšnih bolnikih je prvih nekaj tednov zdravljenja treba nadzirati delovanje ledvic.

Med zdravljenjem s fozinoprilom v kombinaciji z diuretikom so o povečanju vrednosti dušika sečnine v krvi in serumskega kreatinina, ki je bilo običajno blago in prehodno, poročali tudi pri nekaterih hipertenzivnih bolnikih brez očitne predhodne bolezni ledvičnega žilja. Pojav teh učinkov je verjetnejši pri bolnikih, ki že imajo okvaro ledvic. V takšnih primerih bo odmerek natrijeve soli fozinopriila morda treba zmanjšati.

Angioedem glave in vratu

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci ACE, vključno z natrijevo soljo fozinopriila, so poročali o pojavu angioedema. Angioedem, ki prizadene jezik, glotis ali grlo, lahko povzroči zaporo dihalnih poti, ki je lahko usodna. V nujnih primerih je treba nemudoma uvesti zdravljenje. Ustrezno zdravljenje je bilo treba uvesti pri posameznih bolnikih z otekline obraza, ustne sluznice, ustnic ali okončin, vendar pa so ti bolniki običajno okrevali že po prekinitvi zdravljenja s fozinoprilom.

Angioedem črevesja

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci ACE, so redko poročali o črevesnem angioedemu. Pri teh bolnikih so se pojavile trebušne bolečine (z ali brez slabosti ali bruhanjem). V nekaterih primerih angioedema obraza ni bilo v anamnezi, vrednosti esteraze C1 pa so bile normalne. Angioedem so ugotovili s pomočjo postopkov, med katerimi so računalniška tomografija trebuha, ultrazvočna

preiskava ali kirurški poseg. Po ukinitvi zdravljenja z zaviralcem ACE so simptomi minili. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralcem ACE, je v primeru pojava abdominalne bolečine diferencialno diagnostično treba upoštevati tudi možnost angioedema črevesja.

Anafilaktoidne reakcije pri dializi z visoko prepustnimi membranami/aferezi lipoproteinov

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralcem ACE, so pri dializi z visoko prepustnimi dializnimi membranami ("high-flux dialysis membranes") poročali o pojavu anafilaktoidnih reakcij. O pojavu anafilaktoidnih reakcij so poročali tudi pri aferezi lipoproteinov majhne gostote z absorpcijo na dekstran sulfat. Pri tovrstnih bolnikih je treba razmisliti o uporabi druge vrste dializne membrane ali o uporabi zdravila iz druge skupine.

Anafilaktoidna reakcija pri desenzibilizacijskem zdravljenju

Pri dveh bolnikih, ki sta se zdravila z drugim zaviralcem ACE (enalaprilom), se je pri desenzibilizacijskem zdravljenju s strupom kožekrilcev pojavila smrtno nevarna anafilaktoidna reakcija. Pri obeh bolnikih so se pojavu takšne reakcije izognili z začasno prekinitvijo zdravljenja z zaviralcem ACE, vendar pa se je pri nepazljivi ponovni aplikaciji alergena reakcija znova pojavila. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci ACE, je pri desenzibilizacijskem zdravljenju potrebna previdnost.

Okvara delovanja jeter

Pri bolnikih z okvaro delovanja jeter se lahko plazemska koncentracija fozinopriila zviša. V študiji pri bolnikih z alkoholno ali biliarno cirozo se je navidezni skupni telesni očistek fozinoprilata zmanjšal, plazemska vrednost AUC pa približno podvojila.

Odpoved jeter

Uporabo zaviralcev ACE v redkih primerih povezujejo s sindromom, ki se začne s holestatsko zlatenico in napreduje v fulminantno jetrno nekrozo ter se lahko konča smrtno. Mehanizem tega sindroma ni pojasnjen. Če se med zdravljenjem z zaviralcem ACE pri bolniku pojavi zlatenica ali znatno zvišanje vrednosti jetrnih encimov, je treba zdravljenje z zaviralcem ACE prekiniti in uvesti ustrezen zdravniški nadzor.

Nevtropenija/agranulocitoza

Pri uporabi zaviralcev ACE so redko poročali o pojavu agranulocitoze in depresije kostnega mozga. Pojav agranulocitoze in depresije kostnega mozga je pogostejši pri bolnikih z okvaro ledvic, še posebej tistih, ki imajo tudi kolagensko žilno bolezen, kot sta sistemski eritematozni lupus ali sklerodermija. Pri teh bolnikih, je treba nadzirati število belih krvnih celic.

Kašelj

Pri uporabi zaviralcev ACE, vključno s fozinoprilom, so poročali o pojavu kašlja, za katerega je značilno, da je neproduktiven, trdovraten in po prekinitvi zdravljenja preneha. Pri diferencialni diagnostiki kašlja je treba upoštevati možnost, da je kašelj posledica zdravljenja z zaviralcem ACE.

Kirurški posegi/anestezija

Natrijeva sol fozinopriila lahko med kirurškimi posegi ali anestezijo z anestetiki, ki povzročajo hipotenzijo, okrepi hipotenzivni odziv.

Hiperkaliemija

Pri nekaterih bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci ACE, vključno s fozinoprilom, so poročali o zvišanju koncentracije serumskega kalija. Tveganje za pojav hiperkaliemije obstaja pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem, s sladkorno boleznijo in pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z diuretiki, ki zadržujejo kalij, jemljejo prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestke soli s kalijem, ali pa se zdravijo z drugimi zdravili, katerih uporaba je povezana z zvišanjem koncentracije serumskega kalija (npr. heparin).

Nosečnost

Med nosečnostjo se zdravljenja z zaviralcem ACE ne sme uvesti. Če nadaljevanje zdravljenja z zaviralcem ACE ni nujno potrebno, je pri bolnici, ki namerava zanositi, treba uvesti zdravljenje z alternativnim antihipertenzivom, ki se ga lahko varno uporablja med nosečnostjo. Ko bolnica zanosi,

je treba zdravljenje z zaviralcem ACE nemudoma prekiniti in po potrebi uvesti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Obolenost in umrljivost plodov/novorojenčkov

Ob uporabi v nosečnosti lahko zaviralci ACE povzročijo poškodbe in celo smrt razvijajočega se plodu.

Uporaba pri pediatrični populaciji

Varnost in učinkovitost pri otrocih nista bili dokazani.

Uporaba pri starostnikih

Pri kliničnih preskušanjih fozinopriila se učinkovitost in varnost pri starostnikih (bolnikih, starih 65 let in starejših) ni razlikovala od učinkovitosti in varnosti pri mlajših bolnikih, vendar pa večje občutljivosti posameznih starostnikov ni možno izključiti.

Laktoza

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Diuretiki

Pri bolnikih, ki se zdravijo z diuretiki, še posebej tistih, pri katerih je bilo zdravljenje z diuretiki uvedeno pred kratkim, in tistih, ki imajo predpisano strogo omejitev soli v prehrani ali se zdravijo z dializo, se občasno lahko pojavi znižanje krvnega tlaka, običajno po prvi uri po zaužitju začetnega odmerka natrijeve soli fozinopriila.

Prehranska dopolnila s kalijem in diuretiki, ki zadržujejo kalij

Diuretiki, ki zadržujejo kalij (spironolakton, amilorid, triamteren in drugi) ali prehranska dopolnila s kalijem lahko povečajo tveganje za pojav hiperkaliemije. Če je sočasna uporaba natrijeve soli fozinopriila in tovrstnih zdravil indicirana, je treba zdravila uporabljati previdno in pogosto nadzirati serumske koncentracije kalija (glejte poglavje 4.4).

Litij

Pri bolnikih, ki so sočasno jemali zaviralce ACE in litij, so poročali o povečanju koncentracij litija v serumu in tveganju za pojav toksičnosti. Pri sočasni uporabi natrijeve soli fozinopriila in litija je priporočljiva previdnost. Priporočamo pogosto nadziranje koncentracij litija v serumu.

Zaviralci endogene sinteze prostaglandinov

Poročali so, da lahko indometacin zmanjša antihipertenzivni učinek drugih zaviralcev ACE, še posebej pri bolnikih s hipertenzijo z nizko vrednostjo renina. Druga nesteroidna protivnetna zdravila (npr. acetilsalicilna kislina) imajo lahko podoben učinek.

Antacidi

Antacidi (npr. aluminijev hidroksid, magnezijev hidroksid in simetikon) lahko poslabšajo absorpcijo natrijeve soli fozinopriila. Če je indicirano sočasno jemanje teh zdravil, jih mora bolnik jemati z 2-urnim vmesnim presledkom.

Vpliv na rezultate laboratorijskih preiskav

Natrijeva sol fozinopriila lahko pri testih na osnovi absorpcije digoksina z ogljem povzroči lažno nizke rezultate vrednosti serumskega digoksina. Na voljo so drugi testi na osnovi protiteles ("antibody coated-tube method"). Zdravljenje z natrijevo soljo fozinopriila je treba prekiniti nekaj dni pred izvedbo testov delovanja obščitnice.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Med prvim trimesečjem nosečnosti uporaba zaviralcev ACE ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti je uporaba zaviralcev ACE kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki dokazi o tveganju za pojav teratogenih učinkov po izpostavljenosti zaviralcem ACE med prvim trimesečjem nosečnosti sicer niso dokončni, vendar pa nekoliko večjega tveganja ni možno izključiti. Če nadaljevanje zdravljenja z zaviralcem ACE ni nujno potrebno, je pri bolnici, ki namerava zanositi, treba uvesti zdravljenje z alternativnim antihipertenzivom, ki se ga lahko varno uporablja med nosečnostjo. Ko bolnica zanosi, je treba zdravljenje z zaviralcem ACE nemudoma prekiniti in po potrebi uvesti alternativno zdravljenje.

Znano je, da je izpostavljenost nosečnice zaviralcem ACE med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti povezana s fetotoksičnostjo (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, kasnejša zakostenitev lobanje) in toksičnostjo za novorojenca (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3). Če je bila nosečnica od drugega trimesečja nosečnosti dalje izpostavljena zaviralcu ACE, priporočamo ultrazvočni pregled delovanja ledvic in lobanje. Otroke, katerih matere so se zdravile z zaviralcem ACE, je treba skrbno nadzirati glede pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Ker so podatki o uporabi fozinopriila med dojenjem zelo pomanjkljivi, uporaba zdravila Monotens med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem je treba uvesti zdravljenje z alternativnim zdravilom, ki ima bolj uveljavljen profil varnosti, še posebej med dojenjem novorojenca ali nedonošenčka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene.

4.8 Neželeni učinki

V nadaljevanju navedeni neželeni učinki so razvrščeni glede na organske sisteme in pogostnost, ki je definirana v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z natrijevo soljo fozinopriila, so bili neželeni učinki običajno blagi in prehodni.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	Pogosti	okužba zgornjih dihal, faringitis, rinitis, virusna okužba
	Neznana	pljučnica, laringitis, sinusitis, traheobronhitis
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	Neznana	limfadenopatija, levkopenija, nevtropenija, eozinofilija
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	Neznana	protin, sprememba apetita in telesne mase, zmanjšanje apetita, hiperkaliemija
<i>Psihiatrične motnje</i>	Pogosti	spremembe razpoloženja, motnje spanja
	Neznana	depresija, nenavadno vedenje, zmedenost

<i>Bolezni živčevja</i>	Pogosti	omotica, glavobol, parestezija
	Občasni	sinkopa
	Neznana	možganska kap, tranzitorna ishemična ataka (TIA), tremor, motnje ravnotežja, poslabšanje spomina, zaspanost, cerebrovaskularni insult
<i>Očesne bolezni</i>	Pogosti	očesne bolezni, motnje vida
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	Neznana	tinitus, vrtoglavica, bolečina v ušesu
<i>Srčne bolezni</i>	Pogosti	aritmija, palpitacije, angina pectoris
	Neznana	zastoj srca, srčni infarkt, tahikardija, kardiorespiratorni zastoj, motnje prevajanja
<i>Žilne bolezni</i>	Pogosti	hipotenzija, ortostatska hipotenzija
	Občasni	šok
	Neznana	hipertenzivna kriza, bolezen perifernega žilja, krvavitev, hipertenzija, vročinski oblivi
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	Pogosti	kašelj, bolezni sinusov
	Neznana	dispnea, bronhospazem, kongestija pljuč, hripavost, epistaksa, sinuzitis, plevralna bolečina
<i>Bolezni prebavil</i>	Pogosti	slabost, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, dispepsija, spremembe čuta za okušanje
	Neznana	pankreatitis, oteklost jezika, disfagija, bolezni ustne votline, napihnjenost trebuha, zaprtje, napenjanje, suha usta
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	Neznana	hepatitis
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	Pogosti	izpuščaj
	Občasni	angioedem
	Neznana	hiperhidroza, ekhimoza, srbenje, dermatitis, koprivnica
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	Pogosti	mišičnoskeletna bolečina, mialgija
	Neznana	mišična šibkost, artritis
<i>Bolezni sečil</i>	Pogosti	motnje pri uriniranju
	Neznana	odpoved ledvic
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	Pogosti	motnje pri spolnosti
	Neznana	bolezni prostate
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	Pogosti	utrujenost, bolečine v prsnem košu, edem, astenija
	Neznana	periferni edem, bolečine, zvišana telesna temperatura
<i>Preiskave</i>	Neznana	povečanje telesne mase, nenormalne vrednosti jetrnih testov

Hipotenzija ali sinkopa sta bili razlog za ukinitvev zdravljenja pri 0,3 % bolnikov.

Pri dveh bolnikih, ki sta se zdravila s fozinoprilom, je bil opažen skupek simptomov, ki je vključeval kašelj, bronhospazem in eozinofilijo.

Pediatrična populacija

Podatkov o varnosti uporabe fozinoprila 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 %), hiperkaliemija (3,6 %), zvišanje kreatinina (9,2 %) in kreatin-kinaze (2,9 %) v serumu. Razliko glede na odrasle predstavljajo zvišanja kreatin-kinaze, o katerih so poročali pri navedenem preskušanju (čeprav prehodna in brez kliničnih simptomov). Dolgotrajnih učinkov fozinopriila na rast, spolno dozorevanje in splošen razvoj niso ugotavljali.

Starostniki

Med kliničnimi preskušnji natrijeve soli fozinopriila, je bila pojavnost neželenih učinkov pri starostnikih (bolnikih, starih 65 let ali starejših) podobna kot pri mlajših bolnikih.

4.9 Preveliko odmerjanje

Za zdravljenje v primeru prevelikega odmerjanja natrijeve soli fozinopriila ni posebnih navodil. Zdravljenje je simptomatsko in podporno. V primeru prevelikega odmerjanja je treba zdravljenje z natrijevo soljo fozinopriila prekiniti in bolnika skrbno nadzirati. Med priporočene ukrepe spadajo sprožitev bruhanja in/ali izpiranje želodca ter zdravljenje hipotenzije v skladu z uveljavljenimi postopki.

Pri hemodializi ali peritonealni dializi se fozinopril slabo odstrani iz telesa.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci angiotenzinske konvertaze, enokomponentna zdravila, *oznaka ATC:* C09AA09

Mehanizem delovanja

Natrijeva sol fozinopriila je estrsko predzdravilo dolgodelujočega zaviralca ACE, fozinoprilata. Pri peroralni uporabi se fozinopril hitro in popolnoma presnovi do aktivne oblike fozinoprilata. Natrijeva sol fozinopriila ima fosfinsko skupino, preko katere se lahko specifično veže na aktivno mesto peptidil dipeptidaze angiotenzinske konvertaze, kar prepreči pretvorbo dekapeptida angiotenzin I v oktapeptid angiotenzin II. Zaradi zmanjšanja koncentracije angiotenzina II se zmanjša vazokonstrikcija in izločanje aldosterona, kar lahko povzroči rahlo zvišanje vrednosti serumskega kalija ter izgubo natrija in tekočine. Običajno ne pride do spremembe pretoka krvi skozi ledvice ali hitrosti glomerulne filtracije.

Zavrtje angiotenzinske konvertaze tudi prepreči razgradnjo bradikinina, močnega vazodepresornega peptida, kar lahko prispeva k antihipertenzivnemu učinku fozinopriila. Natrijeva sol fozinopriila je terapevtsko učinkovita tudi pri bolnikih, ki imajo hipertenzijo z nizko koncentracijo renina. Menijo, da je pri bolnikih s srčnim popuščanjem ugodno delovanje natrijeve soli fozinopriila predvsem posledica zavrtja sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Z zavrtjem angiotenzinske konvertaze se zmanjša diastolična (preload) in sistolična (afterload) obremenitev srčne mišice.

Farmakodinamični učinki

Pri bolnikih s hipertenzijo natrijeva sol fozinopriila zniža krvni tlak tako v stoječem kot ležečem položaju, brez pomembnega povečanja srčne frekvence.

Pri bolnikih s hipertenzijo natrijeva sol fozinopriila zniža krvni tlak v eni uri po zaužitju zdravila, največji učinek pa je dosežen v 3 do 6 urah. Pri običajnem dnevnem odmerjanju antihipertenzivni učinek traja 24 ur. Pri nekaterih bolnikih, ki prejemajo nižji odmerek, je učinek ob koncu intervala odmerjanja lahko manjši. Ortostatski učinki in tahikardija so redki, vendar pa se lahko pojavijo pri bolnikih s pomanjkanjem soli ali s hipovolemijo (glejte poglavje 4.4). Pri nekaterih bolnikih bodo za dosego optimalne vrednosti krvnega tlaka morda potrebni 3 do 4 tedni zdravljenja. Natrijeva sol fozinopriila in tiazidni diuretiki imajo aditivni učinek.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem natrijeva sol fozinopriila izboljša simptome in telesno sposobnost ter zmanjša resnost srčnega popuščanja in pogostnost hospitalizacij.

V študiji, izvedeni pri 8 bolnikih s cirozo, enomesečna uporaba fozinopriila v odmerku 20 mg/dan ni vplivala na delovanje jeter (vrednosti alanin-transferaze, gama-glutamiltranseptidaze, testa očistka galaktoze in testa očistka antipirina) ali delovanje ledvic.

Pediatrična populacija

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 randomizirani dvojno slepi raziskavi pri 252 otrocih in mladostnikih s hipertenzijo ali visoko normalnim krvnim tlakom v starosti od 6 do 16 let. Po končanem štiritedenskem zdravljenju je bilo srednje znižanje od izhodiščne vrednosti najnižjega sistoličnega krvnega tlaka podobno pri otrocih, zdravljenih z nizkim, srednjim ali visokim odmerkom fozinopriila. Odvisnost odziva od odmerka ni bila dokazana pri treh različnih odmerkih. Optimalno odmerjanje pri otrocih ni bilo določeno za nobeno starostno skupino. Za odmerjanje pri otrocih, ki tehtajo manj kot 50 kg ni na voljo primerne jakosti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri peroralni uporabi je absorpcija fozinopriila v povprečju od 30 % do 40 %. Hrana v prebavilih ne vpliva na absorpcijo fozinopriila, vendar pa se hitrost absorpcije lahko zmanjša. Hitra in popolna hidroliza do aktivne oblike fozinoprilata poteka v gastrointestinalni sluznici in jetih.

Čas do doseganja največje plazemske koncentracije (C_{max}) ni odvisen od odmerka. C_{max} je dosežena približno v 3 urah, kar je v skladu z največjim zavrtjem presornega odziva angiotenzina I, ki je dosežen v 3 do 6 urah po uporabi zdravila. Farmakokinetični parametri (C_{max} , AUC) so pri enkratnem odmerku in pri ponavljajočih se odmerkih neposredno sorazmerni z odmerkom prejetega fozinopriila.

Porazdelitev

Vezava fozinoprilata na proteine je obsežna (> 95 %), volumen porazdelitve fozinoprilata relativno majhen, vezava na celične sestavine krvi pa je zanemarljiva.

Presnova

Eno uro po peroralni uporabi natrijeve soli fozinopriila je v plazmi manj kot 1 % fozinopriila prisotnega v nespremenjeni obliki. 75 % fozinopriila je prisotnega v obliki aktivnega fozinoprilata, 15-20 % v obliki glukuronidiranega fozinoprilata (neaktivna oblika), preostanek (~5 %) pa v obliki 4-hidroksi presnovka fozinoprilata (aktivna oblika).

Izločanje

Pri intravenski uporabi se fozinopril izloča tako preko jeter kot ledvic. Pri hipertenzivnih bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in jeter, ki so prejeli ponavljajoče se odmerke fozinopriila, je učinkoviti razpolovni čas ($T_{1/2}$) akumulacije fozinoprilata v povprečju znašal 11,5 ur. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem je učinkoviti razpolovni čas znašal 14 ur. Fozinopril se izloča tako preko jeter kot ledvic.

Posebne skupine bolnikov

Pri bolnikih z odpovedjo ledvic (kreatininski očistek < 80 ml/min/1,73 m²) je skupni telesni očistek fozinoprilata približno za polovico manjši kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, absorpcija, biološka uporabnost in vezava na plazemske proteine pa niso bistveno drugačne. Očistek fozinoprilata se bistveno ne razlikuje glede na stopnjo ledvične insuficience. Zmanjšano izločanje preko ledvic se kompenzira z večjim izločanjem preko jeter in žolča. Pri bolnikih z različnimi stopnjami ledvične odpovedi, vključno z odpovedjo ledvic v končnem stadiju (kreatininski očistek < 10 ml/min/1,73 m²), so poročali o blagem povečanju plazemskih vrednosti AUC (manj kot dvakratna normalna vrednost).

Pri bolnikih z odpovedjo jeter (alkoholna ali biliarna ciroza) se obseg hidrolize natrijeve soli fozinopriila bistveno ne zmanjša, vendar pa je hitrost hidrolize lahko počasnejša. Skupni očistek fozinoprilata doseže skoraj polovico očistka pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter.

Pediatrična populacija

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 raztopini. Primerljivost vrednosti AUC in C_{max} fozinoprilata (aktivne oblike fozinopriila) pri otrocih v starosti od 6 do 16 let z vrednostmi, opaženimi pri odraslih, ki so prejeli 20 mg fozinopriila v raztopini, je potrebno še dokazati. Končni razpolovni čas izločanja fozinoprilata je bil 11-13 ur in je bil podoben pri vseh stopnjah raziskave.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije vplivov na sposobnost razmnoževanja kažejo, da fozinopril pri podganah nima negativnih učinkov na plodnost in sposobnost razmnoževanja ter ne deluje teratogeno. Dokazano je bilo, da je uporaba zdravil iz skupine zaviralcev ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti povezana s pojavom neželenih učinkov pri poznem razvoju ploda, kar ima lahko za posledico njegovo odmrtnje in pojav prirojenih nepravilnosti, ki še posebej lahko prizadenejo lobanjo. Poročali so tudi o fetotoksičnosti, intrauterinem zastoju rasti in odprtem arterioznem duktusu. Domnevno so te razvojne anomalije deloma povezane z neposrednim delovanjem zaviralcev ACE na sistem renin-angiotenzin ploda, deloma pa z ishemijo, ki je posledica hipotenzije pri materi in zmanjšanja fetoplacentarnega pretoka krvi in s tem manjše preskrbe ploda s kisikom/hranili. V študiji, v kateri so samice podgan pred parjenjem in med brejostjo prejemale fozinopril, so med dojenjem opazili večjo pojavnost poginov pri mladičih. Dokazano je bilo, da učinkovina prehaja skozi placento in se izloča v mleko.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
premreženi natrijev karmelozat
predgelirani koruzni škrob
mikrokristalna celuloza
glicerildibehenat
magnezijev stearat (le v tabletah jakosti 20 mg)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti (aluminij/polivinil klorid/poliamid/aluminij): 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 in 100 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00 Praga 7
Češka

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

10 mg: 5363-I-1615/10
20 mg: 5363-I-596/12

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 08.06.2010
Datum zadnjega podaljšanja: 12.08.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

19.11.2012