

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Fosicard 5 mg tablete  
Fosicard 10 mg tablete  
Fosicard 20 mg tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 5 mg natrijevega fosinoprilata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena 5 mg tableta vsebuje 59 mg laktoze monohidrata.

Ena tableta vsebuje 10 mg natrijevega fosinoprilata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena 10 mg tableta vsebuje 118 mg laktoze monohidrata.

Ena tableta vsebuje 20 mg natrijevega fosinoprilata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena 20 mg tableta vsebuje 108 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Fosicard 5 mg tablete:

Bele do skoraj bele okrogle tablete z oznako "FL5" in premerom 6 mm.

Fosicard 10 mg tablete:

Bele do skoraj bele okrogle tablete z oznako "FL10" in premerom 8 mm.

Fosicard 20 mg tablete:

Bele do skoraj bele okrogle tablete z oznako "FL20" in premerom 8 mm.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje hipertenzije.

Zdravljenje simptomatskega srčnega popuščanja.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Odmerek mora biti prilagojen posameznemu bolniku glede na njegove značilnosti in odziv krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

##### *Hipertenzija*

Natrijev fosinoprilat se lahko uporablja v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi skupinami

antihipertenzivnih zdravil (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

*Hipertenzivni bolniki, ki ne dobivajo diuretikov:*

Začetni odmerek

Priporočeni začetni odmerek je 10 mg enkrat na dan. Bolnikom z zelo aktiviranim sistemom renin-angiotenzin-aldosteron (zlasti v primeru renovaskularne hipertenzije, pomanjkanja soli in/ali tekočine, srčnega popuščanja ali hude hipertenzije) se lahko krvni tlak po prvem odmerku čezmerno zniža. Uvedba zdravljenja mora potekati pod zdravniškim nadzorom.

Vzdrževalni odmerek

Običajni dnevni odmerek je 10 mg do največ 40 mg, uporabljen v enem odmerku. Na splošno velja, da se odmerek lahko poveča, če po 3 do 4 tednih zdravljenja z določenim odmerkom ni mogoče doseči terapevtskega učinka.

*Hipertenzivni bolniki, ki sočasno dobivajo diuretično zdravljenje:*

Po uvedbi zdravljenja z natrijevim fosinoprilatom se lahko pojavi simptomatska hipotenzija. Verjetnejša je pri bolnikih, ki sočasno dobivajo diuretike. Pri takšnih bolnikih je zato potrebna previdnost, kajti lahko jim primanjkuje tekočine in/ali soli. Če je mogoče, je treba uporabo diuretika prekiniti 2 ali 3 dni pred začetkom zdravljenja s natrijevim fosinoprilatom. Pri hipertenzivnih bolnikih, ki jim diuretika ni mogoče ukiniti, je treba zdravljenje z natrijevim fosinoprilatom začeti z odmerkom 10 mg. Kontrolirati je treba delovanje ledvic in kalij v serumu. Nadaljnje odmerjanje natrijevega fosinoprilata je treba prilagoditi glede na odziv krvnega tlaka. Po potrebi se lahko znova uvede zdravljenje z diuretikom (glejte poglavji 4.4 in 4.5). V primeru uvedbe zdravljenja pri bolniku, ki že dobiva diuretike, je zdravljenje z natrijevim fosinoprilatom priporočljivo začeti pod zdravniškim nadzorom, ki naj traja nekaj ur in dokler krvni tlak ni stabiliziran.

*Srčno popuščanje:*

Pri bolnikih s simptomatskim srčnim popuščanjem je treba natrijev fosinoprilat uporabljati kot dodatno zdravljenje poleg diuretikov in, če je primerno, digitalisa. Priporočeni začetni odmerek je 10 mg enkrat na dan; uvesti ga je treba pod natančnim zdravniškim nadzorom. Če bolnik začetni odmerek dobro prenese, se potem odmerek lahko titrira do 40 mg enkrat na dan glede na klinični odziv. Zaradi hipotenzije, ki se pojavi po začetnem odmerku, se ne sme opustiti skrbne prilagoditve odmerka natrijevega fosinoprilata, ki sledi po učinkovitem obvladanju hipotenzije.

Bolnikom z velikim tveganjem za simptomatsko hipotenzijo (npr. bolnikom s pomanjkanjem soli, s hiponatriemijo ali brez nje, bolnikom s hipovolemijo ali bolnikom, ki prejemajo intenzivno zdravljenje z diuretiki) je treba obstoječo bolezen po možnosti urediti pred začetkom zdravljenja z natrijevim fosinoprilatom. Lečeči zdravnik lahko razmisli tudi o začetnem odmerku 5 mg, da oceni hipotenzivni učinek pri bolnikih z velikim tveganjem. Odmerek je potem treba prilagajati, dokler ni dosežen optimalen odziv.

Kontrolirati je treba delovanje ledvic in kalij v serumu (glejte poglavje 4.4).

*Bolniki z insuficienco ledvic*

Priporočljiv je začetni odmerek 10 mg na dan, vendar je potrebna previdnost, še zlasti, če je hitrost glomerularne filtracije manj kot 10 ml/min.

*Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter*

Priporočljiv je začetni odmerek 10 mg na dan, vendar je potrebna previdnost. Hitrost hidrolize je pri bolnikih z okvaro jeter lahko počasnejša, toda obseg hidrolize se pri takšnih bolnikih ne spremeni opazno. V tej skupini bolnikov obstajajo dokazi o zmanjšanem jetrnem očistku fosinoprilata s kompenzacijskim povečanjem izločanja skozi ledvice.

*Pediatrična populacija*

Uporaba pri tej starostni skupini ni priporočljiva.

Podatkov iz kliničnih preiskovanj uporabe fosinopriila pri hipertenzivnih otrocih, starih 6 let ali več, 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 starejših*

Bolnikom z normalnim delovanjem ledvic in jeter odmerka ni treba zmanjšati. Pri starejših bolnikih namreč v primerjavi z mlajšimi niso ugotovili bistvenih razlik v farmakokinetičnih parametrih ali antihipertenzivnem učinku fosinoprilata.

### Način uporabe

Natrijev fosinoprilat je treba uporabiti peroralno v enkratnem dnevnem odmerku. Kot vsa zdravila, ki se uporabljajo enkrat na dan, je treba tudi to zdravilo jemati vsak dan ob približno istem času. Hrana ne vpliva na absorpcijo natrijevega fosinoprilata.

### **4.3 Kontraindikacije**

- preobčutljivost za učinkovino, kateri koli zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- anamneza angioedema med predhodnim zdravljenjem z zaviralci ACE
- hereditarni ali idiopatični angionevrotični edem
- drugo ali tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6)
- sočasna uporaba zdravila Fosicard in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (glejte poglavji 4.5 in 5.1)
- sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan. Natrijevega fosinoprilata se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od prejema zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### *Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)*

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena, zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

#### *Hipotenzija*

Natrijev fosinoprilat je bil redko povezan s hipotenzijo pri nezapletenih hipertenzivnih bolnikih. Pri hipertenzivnih bolnikih, ki dobivajo natrijev fosinoprilat, je simptomatska hipotenzija najverjetnejša, če ima bolnik pomanjkanje soli/volumna, npr. zaradi zdravljenja z diuretikom, omejevanja soli v prehrani, dialize, driske ali bruhanja, ali če ima hudo, od renina odvisno hipertenzijo (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Pred uvedbo zdravljenja s fosinoprilom je treba popraviti morebitno pomanjkanje volumna in/ali soli. Prehoden hipotenziven odziv ni kontraindikacija za nadaljnje odmerke, ki jih je po navadi mogoče brez težav dati po nadomestitvi soli in/ali volumna.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem (s spremljajočo ledvično insuficienco ali brez nje), 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. Njen pojav je najverjetnejši pri bolnikih s hujšim srčnim popuščanjem, ki se kaže z uporabo velikih odmerkov diuretikov zanke, hiponatriemijo ali funkcijsko okvaro ledvic. Pri bolnikih z večjim tveganjem za simptomatsko hipotenzijo je treba uvedbo zdravljenja in prilagoditve odmerka natančno nadzirati; med prvima dvema tednoma zdravljenja in pri vsakem povečanju odmerka je treba bolnike skrbno nadzirati. Podobno velja za bolnike z ishemično boleznijo srca ali cerebrovaskularno boleznijo, pri katerih lahko prevelik padec krvnega tlaka povzroči miokardni infarkt ali cerebrovaskularni inzulat. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v ležeči položaj in mu po potrebi dati intravensko infuzijo

raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %).

Pri bolnikih z normalnim ali nizkim krvnim tlakom, ki so bili intenzivno zdravljeni z diuretiki ali so bili hiponatriemični, pride v poštev zmanjšanje odmerka diuretika.

Nekaterim bolnikom s srčnim popuščanjem, ki imajo normalen ali nizek krvni tlak, lahko natrijev fosinoprilat dodatno zniža krvni tlak. Ta učinek je pričakovan in po navadi ni razlog za prekinitvev zdravljenja. Če hipotenzija postane simptomatska, utegne biti potrebno zmanjšanje odmerka natrijevega fosinoprilata ali prekinitvev njegove uporabe.

Hipotenzija sama po sebi ni razlog za prenehanje uporabe fosinoprilata. Znižanje je najizrazitejše zgodaj med zdravljenjem; ta učinek se stabilizira v tednu ali dveh in se praviloma vrne na raven izpred zdravljenja brez zmanjšanja terapevtske učinkovitosti.

#### *Stenoza aortne ali mitralne zaklopke, hipertrofična kardiomiopatija*

Tako kot druge zaviralce angiotenzinske konvertaze (ACE) je treba tudi natrijev fosinoprilat previdno uporabljati pri bolnikih s stenozo mitralne zaklopke ali obstrukcijo iztoka iz levega prekata, npr. z aortno stenozo ali hipertrofično kardiomiopatijo.

#### *Okvarjeno delovanje ledvic*

V primerih okvare ledvic začetnega odmerka natrijevega fosinoprilata ni treba prilagoditi. Redno nadziranje kalija in kreatinina je del običajne zdravstvene oskrbe teh bolnikov.

Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, pri katerih je delovanje ledvic lahko odvisno od aktivnosti sistema renin-angiotenzin-aldosteron, so se med zdravljenjem z zaviralci ACE pojavile oligurija in/ali napredujoča azotemija ter redko akutna odpoved ledvic in/ali smrt.

Pri nekaterih bolnikih z bilateralno stenozo ledvične arterije ali stenozo arterije solitarne ledvice, ki so dobivali zaviralce ACE, so ugotovili zvišanje dušika sečnin v krvi in kreatinina v serumu. Po prekinitvi zdravljenja je bilo to po navadi reverzibilno. To je posebno verjetno pri bolnikih z insuficienco ledvic. Če je prisotna tudi renovaskularna hipertenzija, obstaja večje tveganje hude hipotenzije in insuficienco ledvic. Zdravljenje teh bolnikov je treba začeti pod natančnim zdravniškim nadzorstvom, z nizkimi odmerki in natančnim prilagajanjem odmerka. Ker lahko zdravljenje z diuretiki pripomore k zgoraj opisanemu, je treba v prvih tednih zdravljenja z natrijevim fosinoprilatom uporabo diuretikov prekiniti in kontrolirati delovanje ledvic.

Nekaterim hipertenzivnim bolnikom brez očitne predhodne ledvične žilne bolezni sta se zvišala dušik sečnine v krvi in kreatinin v serumu. Zvišanje je bilo ponavadi blago in prehodno, zlasti če je bil natrijev fosinoprilat uporabljen sočasno z diuretikom. To je verjetneje pri bolnikih z obstoječo okvaro ledvic. Potrebno utegne biti zmanjšanje odmerka in/ali prekinitvev uporabe diuretika in/ali zaviralca ACE.

#### *Proteinurija*

Pri bolnikih z obstoječo okvaro ledvic se lahko v redkih primerih pojavi proteinurija. V primeru klinično pomembne proteinurije (več kot 1 g/dan) se sme fosinopril uporabiti le po zelo kritični oceni koristi in tveganj in z redno kontrolo kliničnih in laboratorijskih biokemičnih parametrov.

#### *Preobčutljivost/angioedem*

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, vključno z natrijevim fosinoprilatom, so poročali o pojavu angioedema. Pojavi se lahko kadar koli med zdravljenjem. V takšnih primerih je treba uporabo natrijevega fosinoprilata takoj prekiniti ter uvesti ustrezno zdravljenje in nadzor za zagotovitev popolnega izginotja simptomov pred odpustom bolnika. Bolniki lahko potrebujejo dolgotrajnejše opazovanje tudi v primeru, da se pojavi le otekanje jezika, brez dihalne stiske; zgodi se namreč lahko, da zdravljenje z antihistaminiki in kortikosteroidi ne zadošča.

Zelo redko so poročali o smrtih zaradi angioedema, v povezavi z edemom grla ali jezika. Pri bolnikih, pri katerih dogajanje zajame jezik, glotis ali grlo, je verjetna obstrukcija dihal. To še posebej velja za bolnike z anamnezo operacije na dihalih, pri katerih je lahko usodna. V takšnih primerih je treba nemudoma uporabiti nujno zdravljenje. To lahko obsega adrenalin in/ali vzdrževanje prehodnosti

dihal. Bolnik potrebuje skrben zdravniški nadzor, dokler simptomi povsem in dokončno ne izginejo.

Pri bolnikih z oteklino obraza, ustne sluznice, ustnic in okončin, se je stanje po prekinitvi zdravljenja s fosinoprilom po navadi normaliziralo. V nekaterih primerih je bilo potrebno medicinsko zdravljenje.

Zaviralci ACE pogosteje povzročijo angioedem pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras.

Angioedem morda bolj ogroža bolnike z anamnezo angioedema, ki ni povezan z uporabo zaviralcev ACE (glejte poglavje 4.3, Kontraindikacije).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem. Zdravljenja s kombinacijo sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku fosinopрила. Zdravljenja s fosinoprilom se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci tarče rapamicina pri sesalcih (mTOR - mammalian Target of Rapamycin) (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (npr. otekanja dihalnih poti ali jezika, z okvaro dihal ali brez nje) (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki že prejemajo zaviralec ACE, je na začetku uporabe racekadotrila, zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) in vildagliptina potrebna previdnost.

#### Angioedem črevesja

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci ACE, so o angioedemu črevesja poročali redko. Pri teh bolnikih je bila prisotna abdominalna bolečina (z navzeo in bruhanjem ali brez). 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 pri diferencialni diagnostiki treba upoštevati tudi možnost angioedema črevesja.

#### *Anafilaktoidne reakcije pri bolnikih na hemodializi*

Pri bolnikih, hemodializiranih z visokopretočnimi dializnimi membranami (npr. AN 69), ki so prejemali zaviralce ACE, so bile opisane anafilaktoidne reakcije. Pri teh bolnikih je treba uporabiti drugačno vrsto dializne membrane ali drugo skupino antihipertenzivov.

#### *Anafilaktoidne reakcije med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL)*

Redko so se pri bolnikih, ki so dobivali zaviralce ACE, med aferezo LDL z dekstranovim sulfatom pojavile smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije. Te reakcije so preprečili z začasnim prenehanjem uporabe zaviralca ACE pred posamezno aferezo.

#### *Anafilaktoidne reakcije pri desenzibilizacijskem zdravljenju*

Bolnikom, ki so dobivali zaviralce ACE med desenzibilizacijskim zdravljenjem (npr. na strup kožekrilcev), so se pojavile smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije. Pri istih bolnikih so te reakcije preprečili, če začasno niso uporabili zaviralcev ACE, vendar so se po nenamerni ponovni uporabi zdravila znova pojavile. Zato je pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci ACE pri desenzibilizacijskem zdravljenju, potrebna previdnost.

#### *Jetrna odpoved*

Redko so zaviralci ACE povezani s sindromom, ki se začne s holestatskim ikterusom ali hepatitisom in napreduje v fulminantno jetrno nekrozo in (včasih) smrt. Mehanizem tega sindroma ni pojasnjen. Bolniki, ki dobivajo zaviralce ACE in se jim pojavi ikterus ali občutno zvišanje jetrnih encimov, morajo nehati uporabljati zaviralce ACE in morajo biti deležni ustreznega zdravniškega spremljanja.

#### *Okvarjeno delovanje jeter*

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter imajo lahko zvišano koncentracijo fosinopрила v plazmi. V študiji bolnikov z alkoholno ali biliarno cirozo so ugotovili zmanjšanje navideznega celotnega

telesnega očistka fosinoprilata in približno podvojeno plazemsko AUC.

#### *Nevtropenija/agranulocitoza*

Pri bolnikih, ki so dobivali zaviralce ACE, so bile opisane nevtropenija/agranulocitoza, depresija kostnega mozga, trombocitopenija in anemija. Pojav agranulocitoze in depresije kostnega mozga je pogostejši pri bolnikih z okvaro ledvic, še posebej pri tistih, ki imajo tudi kolagensko žilno bolezen, kot sta sistemski eritematozni lupus ali sklerodermija. Bolnikom z normalnim delovanjem ledvic, pri katerih ni drugih zapletajočih dejavnikov, se nevtropenija pojavi le redko. Nevtropenija in agranulocitoza po prenehanju zdravljenja z zaviralcem ACE izgineta. Natrijev fosinoprilat je treba izredno previdno uporabljati pri bolnikih, ki imajo kolagenoze, dobivajo imunosupresive, alopurinol ali prokainamid, ali imajo kombinacijo teh zapletajočih dejavnikov, zlasti v primeru že okvarjenega delovanja ledvic. Pri nekaterih takšnih bolnikom so se pojavile resne okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzvale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če se natrijev fosinoprilat uporabi pri takšnih bolnikih, je priporočljivo redno kontrolirati belo krvno sliko, bolnikom pa je treba naročiti, naj zdravnika obvestijo o vsakem znaku okužbe.

#### *Rasa*

Tako kot drugi zaviralci ACE lahko tudi natrijev fosinoprilat manj učinkovito zniža krvni tlak pri bolnikih črne rase v primerjavi z bolniki drugih ras, verjetno zaradi večje prevalence nizkoreninskih stanj pri črni hipertenzivni populaciji.

#### *Kašelj*

Med uporabo zaviralcev ACE, vključno s fosinoprilom, so poročali o kašlju. Značilno je, da je ta kašelj neproduktiven, trdovraten in po prekinitvi zdravljenja izgine. V diferencialni diagnostiki kašlja je treba upoštevati kašelj zaradi zaviralca ACE.

#### *Operacije/anestezija*

Pri bolnikih, podvrženim velikim operacijam, ali med anestezijo z zdravili, ki povzročijo hipotenzijo, lahko natrijev fosinoprilat blokira nastajanje angiotenzina II sekundarno po kompenzacijskem sproščanju renina. Če pride do hipotenzije in jo je mogoče pripisati temu mehanizmu, se jo lahko odpravi s povečanjem volumna.

#### *Serumski kalij*

Pri nekaterih bolnikih so med zdravljenjem z zaviralcem ACE, vključno z natrijevim fosinoprilatom, opazili zvišanje kalija v serumu. Tveganje za pojav hiperkaliemije obstaja pri bolnikih z insuficienco ledvic in sladkorno boleznijo. Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znaten. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in/ali pri bolnikih, ki jemljejo prehranska dopolnila s kalijem (vključno z nadomestki soli), diuretike, ki varčujejo s kalijem, trimetoprim ali kotrimoksazol, poznan tudi kot trimetoprim/sulfametoksazol, in zlasti antagonist aldosterona ali antagonist angiotenzinskih receptorjev, pa se lahko pojavi hiperkaliemija. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, in antagonist angiotenzinskih receptorjev uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic (glejte poglavje 4.5). Če se sočasna uporaba katerega koli izmed naštetih zdravil zdi primerna, je pri bolniku priporočljivo redno kontrolirati kalij v serumu (glejte poglavje 4.5).

#### *Bolniki s sladkorno boleznijo*

Bolnikom s sladkorno boleznijo, ki dobivajo peroralne antidiabetike ali insulin, je treba v prvem mesecu zdravljenja z zaviralcem ACE natančno nadzirati urejenost glukoze v krvi (glejte poglavje 4.5).

#### *Litij*

Hkratna uporaba litija in natrijevega fosinoprilata praviloma ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost pri otrocih nista bili ugotovljeni (glejte poglavja 4.2, 4.8, 5.1 in 5.2)

### *Uporaba pri starostnikih*

Pri bolnikih, ki so prejeli natrijev fosinoprilat v kliničnih študijah, v celoti niso ugotovili razlik v učinkovitosti ali varnosti med starejšimi bolniki (65 let ali več) in mlajšimi bolniki, vendar ni mogoče izključiti večje občutljivosti nekaterih starejših oseb.

### *Nosečnost*

Zaviralcev ACE se med nosečnostjo ne sme uporabljati. Če nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE ni nujno, je treba bolnicam, ki načrtujejo nosečnost, uvesti drugo obliko antihipertenzivnega zdravljenja, pri katerem je potrjen varnostni profil za uporabo med nosečnostjo. Zdravljenje z zaviralci ACE je treba končati takoj po ugotovitvi nosečnosti in uvesti drugo zdravljenje, če je primerno (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

### *Obolenost in umrljivost plodov/novorojenčkov*

Uporaba zaviralcev ACE v nosečnosti lahko povzroči poškodbe in celo smrt razvijajočega se plodu.

### Pomožne snovi

#### *Natrij*

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

#### *Laktoza*

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### *Diuretiki*

Dodatek diuretika zdravljenju bolnika, ki dobiva natrijev fosinoprilat, ima običajno aditiven učinek.

Bolnikom, ki že dobivajo diuretike, še zlasti, če je bilo diuretično zdravljenje uvedeno pred kratkim in tistim, ki imajo strogo omejitve soli v prehrani ali so na dializi, se lahko krvni tlak po dodatku natrijevega fosinoprilata občasno čezmerno zniža, po navadi v prvi uri po prejemu začetnega odmerka. Možnost simptomatske hipotenzije je mogoče med uporabo natrijevega fosinoprilata zmanjšati z opustitvijo diuretika pred začetkom zdravljenja z natrijevim fosinoprilatom (glejte poglavji 4.4 in 4.2).

### *Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij*

Čeprav serumski kalij običajno ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z natrijevim fosinoprilatom, lahko pojavi hiperkaliemija. Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko povzročijo znatno povečanje kalija v serumu. Pri sočasni uporabi natrijevega fosinoprilata z drugimi zdravili, ki povečajo kalij v serumu, kot sta trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), je potrebna previdnost, saj je za trimetoprim znano, da deluje kot diuretik, ki varčuje s kalijem, podobno kot amilorid. Zato kombinacija natrijevega fosinoprilata z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva. Če je sočasna uporaba indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati kalij v serumu.

### *Ciklosporin*

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s ciklosporinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

### *Heparin*

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s heparinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

### *Zdravila, ki povečujejo tveganje za angioedem*

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana, ker povečuje tveganje za angioedem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.4).

#### *Litij*

Med hkratno uporabo litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu in povečanju njegovih toksičnih učinkov. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov lahko poveča tveganje za toksične učinke litija in okrepi že tako povečano toksičnost litija z zaviralci ACE. Pri sočasni uporabi natrijevega fosinoprilata in litija je potrebna previdnost in priporočljivo je pogosto kontrolirati koncentracijo litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

#### *Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID - Non-steroidal anti-inflammatory drugs), vključno z acetilsalicilno kislino ( $\geq 3$ g/dan)*

Kronična uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko zmanjša antihipertenzivni učinek zaviralca ACE. Nesteroidna protivnetna zdravila in zaviralci ACE imajo aditiven učinek na zvišanje kalija v serumu in lahko poslabšajo delovanje ledvic. Ti učinki so po navadi reverzibilni. Redko se lahko pojavi akutna odpoved ledvic, zlasti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, npr. pri starejših ali dehidriranih bolnikih.

Opisano je, da lahko indometacin zmanjša antihipertenzivni učinek drugih zaviralcev ACE, zlasti v primeru hipertenzije z nizkim reninom.

#### *Drugi antihipertenzivi*

Kombinacija z drugimi antihipertenzivnimi zdravili, npr. zaviralci beta, metildopo, kalcijevimi antagonisti in diuretiki, lahko poveča antihipertenzivni učinek.

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

#### *Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)*

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

#### *Triciklični antidepresivi/antipsihotiki/anestetiki*

Sočasna uporaba določenih anestetikov, tricikličnih antidepresivov in antipsihotikov z zaviralci ACE lahko dodatno zniža krvni tlak (glejte poglavje 4.4).

#### *Simpatikomimetiki*

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivne učinke zaviralcev ACE.

#### *Antidiabetiki*

Epidemiološke študije kažejo, da lahko sočasna uporaba zaviralcev ACE in zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni (insulina, peroralnih antidiabetikov) poveča učinek teh zdravil na znižanje glukoze v krvi in s tem tveganje hipoglikemije. To je verjetneje v prvih tednih kombiniranega zdravljenja in pri bolnikih z ledvično okvaro.

#### *Acetilsalicilna kislina, trombolitiki, beta antagonisti, nitrati*

Natrijev fosinoprilat se lahko uporablja sočasno z acetilsalicilno kislino (v kardioloških odmerkih), trombolitiki, beta antagonisti in/ali nitrati.

#### *Imunosupresivi, citostatiki, sistemski kortikosteroidi ali prokainamid, alopurinol*

Izogibati se je treba uporabi natrijevega fosinoprilata z imunosupresivnimi zdravili in/ali zdravili, ki lahko povzročijo levkopenijo.



### *Alkohol*

Alkohol poveča hipotenzivni učinek natrijevega fosinoprilata.

### *Antacidi*

Antacidi (npr. aluminijev hidroksid, magnezijev hidroksid in simetikon) lahko oslabijo absorpcijo natrijevega fosinoprilata, zato morata med sočasnim jemanjem teh učinkovin miniti vsaj 2 uri.

### *Vpliv na laboratorijske preiskave*

Natrijev fosinoprilat lahko povzroči lažno nizke meritve koncentracije digoksina v serumu pri preizkusih, ki uporabljajo metodo absorpcije z ogljem. Namesto tega je mogoče uporabiti druge komplete, ki uporabljajo metodo epruvete, prekrute s protitelesi.

Nekaj dni pred izvedbo preiskav obščitnic je priporočljivo prekiniti zdravljenje z natrijevim fosinoprilatom.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Uporaba zaviralcev ACE v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba zaviralcev ACE med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti je kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološke ugotovitve o tveganju za teratogene učinke po izpostavljenosti zaviralcem ACE v prvem trimesečju nosečnosti niso dokončne, vendar majhnega povečanja tveganja ni mogoče izključiti. Če nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE ni nujno, je treba bolnicam, ki načrtujejo nosečnost, uvesti druga antihipertenzivna zdravila z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti. Zdravljenje z zaviralci ACE je treba končati takoj po ugotovitvi nosečnosti in uvesti druga zdravila, če je primerno.

Znano je, da imajo zaviralci ACE pri človeku v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti toksične učinke na plod (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela osifikacija lobanje) in novorojenčka (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

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

Dojenčke, katerih matere so prejemale zaviralce ACE, je treba skrbno spremljati glede hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

### Dojenje

Podatkov o uporabi zdravila Fosicard med dojenjem je zelo malo, zato uporaba zdravila Fosicard med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem je treba dati prednost alternativnim oblikam zdravljenja z bolj uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo med dojenjem. To še posebej velja v času dojenja novorojenčkov ali nedonošenčkov.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

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

Sicer ni pričakovati, da bi natrijev fosinoprilat neposredno vplival na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, lahko pa nanjo vplivajo neželeni učinki, npr. hipotenzija, omotica in vrtoglavica.

To se zgodi predvsem na začetku zdravljenja, po povečanju odmerka, prehodu z drugih zdravil in med sočasnim pitjem alkohola, odvisno od posameznikove občutljivosti.

## **4.8 Neželeni učinki**

Pri bolnikih, zdravljenih z natrijevim fosinoprilatom, so bili neželeni učinki na splošno blagi in

prehodni.

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )

Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Občasni: ( $\geq 1/1,000$  do  $< 1/100$ )

Redki: ( $\geq 1/10,000$  do  $< 1/1,000$ )

Zelo redki: ( $< 1/10,000$ )

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

#### *Infekcijske in parazitske bolezni*

Pogosti: okužbe zgornjih dihal, faringitis, rinitis, virusna okužba

Občasni: sinuzitis, traheobronhitis

Redki: laringitis, pljučnica

#### *Bolezni krvi in limfatičnega sistema*

Občasni: znižanje hematokrita

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

Zelo redki: agranulocitoza

#### *Presnovne in prehranske motnje*

Občasni: zmanjšan apetit, protin, hiperkaliemija

Neznana pogostnost: motnje apetita, nihanje telesne mase

#### *Psihiatrične motnje*

Pogosti: spremembe razpoloženja, motnje spanja

Občasni: depresija, zmedenost

Neznana pogostnost: nenavadno vedenje

#### *Bolezni živčevja*

Pogosti: omotica, glavobol, parestezija, disgezija

Občasni: cerebralni infarkt, zaspanost, možganska kap, sinkopa, tremor

Redki: disfazija, motnje spomina, dezorientiranost

Neznana pogostnost: motnje ravnotežja

#### *Očesne bolezni*

Pogosti: očesne bolezni, motnje vida

#### *Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta*

Občasni: bolečine v ušesu, tinitus, vrtoglavica

#### *Srčne bolezni*

Pogosti: tahikardija, aritmija, palpitacije, angina pectoris

Občasni: miokardni infarkt ali cerebrovaskularni inzult, zastoj srca, prevodne motnje

Neznana pogostnost: zastoj srca in dihanja

#### *Žilne bolezni*

Pogosti: hipotenzija, ortostatska hipotenzija

Občasni: hipertenzija, šok, prehodni ishemični napad

Redki: zardevanje, krvavitev, periferna žilna bolezen

Neznana pogostnost: hipertenzivna kriza

#### *Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*

Pogosti: kašelj, težave s sinusi

Občasni: dispneja

Redki: bronhospazem, epistaksa, pljučna kongestija

Neznana pogostnost: disfonijska, plevritične bolečine

*Bolezni prebavil*

Pogosti: navzea, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, dispepsija

Občasni: zaprtje, suha usta, flatulenca

Redki: težave v ustih, pankreatitis, otekel jezik, napihnjen trebuh, disfagija

Zelo redki: intestinalni angioedem, (sub)ileus

*Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*

Redki: hepatitis

Zelo redki: jetrna odpoved

*Bolezni kože in podkožja*

Pogosti: izpuščaj, angioedem, dermatitis

Občasni: hiperhidroza, srbenje, urtikarija

Redki: ekhimoze

Poročali so o skupini simptomov, ki lahko vključuje enega ali več od naslednjih: povišano telesno temperaturo, vnetje krvnih žil, mialgijo, artralgijo/artritis, pozitivna protijedrna protitelesa (ANA), povečana hitrost sedimentacije eritrocitov (ESR), eozinofilijo in levkocitozo, izpuščaj, fotosenzibilnost ali druge oblike kožnih sprememb.

*Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva*

Pogosti: mišično-skeletna bolečina, mialgija

Redki: artritis

Neznana pogostnost: mišična šibkost

*Bolezni sečil*

Pogosti: motnje uriniranja

Občasni: ledvična odpoved, proteinurija

Zelo redki: akutna odpoved ledvic

*Motnje reprodukcije in dojk*

Pogosti: spolna disfunkcija

Redki: bolezni prostate

*Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*

Pogosti: bolečine v prsih (nesrčnega izvora), astenija, utrujenost, edem

Občasni: pireksija, periferni edemi, bolečine v prsnem košu

Redki: šibkost v eni okončini

Neznana pogostnost: bolečina

*Preiskave*

Pogosti: zvišanje vrednosti alkalne fosfataze, bilirubina, LDH, transaminaz

Občasni: prehodno znižanje koncentracije hemoglobina, povečanje telesne mase, zvišanje koncentracije sečnine v krvi, zvišanje koncentracije kreatinina v serumu

Redki: rahlo zvišanje koncentracije hemoglobina, hiponatriemija

Neznana pogostnost: nenormalni izvidi jetrnih testov

Med kliničnimi preskušnji z natrijevim fosinoprilatom je bila pojavnost neželenih učinkov pri starejših (več kot 65 let) podobna kot pri mlajših bolnikih.

Hipotenzija ali sinkopa je bila vzrok za prenehanje zdravljenja pri 0,3 % bolnikov.

Pri dveh bolnikih, zdravljenih z natrijevim fosinoprilatom, so opazili kompleks simptomov: kašelj, bronhospazem in eozinofilijo.

Podatkov o varnosti v pediatrični populaciji, ki prejema natrijev fosinoprilat, je še vedno malo, ker so ocenjevali le kratkotrajno izpostavljenost. V randomiziranem kliničnem preskušnju 253 otrok in

mladostnikov, starih od 6 do 16 let, so se v 4 tednih dvojno slepe faze pojavili naslednji neželeni učinki: glavobol (13,9 %), hipotenzija (4,8 %), kašelj (3,6 %) in hiperkaliemija (3,6 %), zvišanje kreatinina v serumu (9,2 %), zvišanje kreatinin-kinaze v serumu (2,9 %).

Za razliko od odraslih je to zvišanje CK opisano v tem preskušanju (tudi prehodno in brez kliničnih simptomov). Dolgoročni učinki fosinopriila na rast, puberteto in splošni razvoj niso raziskani.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Med simptomi, povezanimi s prevelikim odmerjanjem zaviralcev ACE, so lahko hipotenzija, cirkulacijski šok, elektrolitske motnje, ledvična odpoved, hiperventilacija, tahikardija, palpitacije, bradikardija, omotica, anksioznost in kašelj.

O zdravljenju v primeru prevelikega odmerjanja z natrijevim fosinoprilatom ni posebnih informacij. Zdravljenje je simptomatsko in podporno. V primeru prevelikega odmerjanja je treba zdravljenje z natrijevim fosinoprilatom prekiniti in bolnika skrbno nadzirati. Priporočeni ukrepi obsegajo sprožitev bruhanja in/ali izpiranje želodca in popravek hipotenzije v skladu z uveljavljenimi postopki.

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

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

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

#### Mehanizem delovanja

Natrijev fosinoprilat je estersko predzdravilo dolgodelujočega zaviralca ACE fosinoprilata. Po peroralni uporabi se fosinopril hitro in povsem presnovi v aktivni fosinoprilat. Natrijev fosinoprilat vsebuje fosfinsko skupino, ki se lahko specifično veže na aktivno mesto peptidildipeptidaze angiotenzinske konvertaze in prepreči spremembo dekapeptida angiotenzina I v oktapeptid angiotenzin II. Zaradi posledičnega zmanjšanja koncentracije angiotenzina II se zmanjša vazokonstrikcija in izločanje aldosterona, kar lahko izzove rahel porast kalija v serumu in izgubljanje natrija in tekočine. Pretok krvi skozi ledvice in hitrost glomerularne filtracije se običajno ne spremenita.

Zavrtje ACE prepreči tudi razgradnjo močnega vazodilatatorja bradikina, kar pripomore k antihipertenzivnemu učinku; natrijev fosinoprilat ima terapevtsko delovanje pri hipertenzivnih bolnikih z majhno koncentracijo renina.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem so ugodni učinki natrijevega fosinoprilata domnevno predvsem posledica supresije sistema renin-angiotenzin-aldosteron; zavrtje ACE zmanjša predobremenitev (*preload*) in poobremenitev (*afterload*).

### Farmakodinamični učinki

Uporaba natrijevega fosinoprilata pri bolnikih s hipertenzijo zniža krvni tlak stoje in leže, brez bistvenega porasta srčne frekvenca.

Pri hipertenziji natrijev fosinoprilat zniža krvni tlak v eni uri po uporabi, največji učinek pa je opazen v 3 do 6 urah. Z običajnim dnevnim odmerkom traja antihipertenzivni učinek 24 ur. Pri nekaterih bolnikih, ki dobivajo nižje odmerke, se lahko učinek na koncu odmernega intervala zmanjša.

Ortostatski učinki in tahikardija so redki, a se lahko pojavijo pri bolnikih, ki jim primanjkuje soli ali so hipovolemični (glejte poglavje 4.4). Nekateri bolniki za optimalno znižanje krvnega tlaka potrebujejo od 3 do 4 tedne zdravljenja. Natrijev fosinoprilat in tiazidni diuretiki imajo aditivne učinke.

Pri srčnem popuščanju natrijev fosinoprilat izboljša simptome in prenašanje obremenitev ter zmanjša izrazitost in pogostnost hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja.

V študiji 8 bolnikov s cirozo enomesečna uporaba 20 mg fosinopriila na dan ni spremenila delovanja jeter (vrednost alanin-transferaze, vrednost gama-glutamyl-transpeptidaze, test galaktoznega očistka in antipirinskega očistka) ali delovanja ledvic.

### Klinična učinkovitost in varnost

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

### Pediatrična populacija

Znižanje krvnega tlaka z nizkim (0,1 mg/kg), srednjim (0,3 mg/kg) in visokim (0,6 mg/kg) ciljnimi odmerki fosinopriila enkrat na dan so ocenili v randomizirani, dvojno slepi študiji 253 otrok in mladostnikov, starih od 6 do 16 let, ki so imeli hipertenzijo ali visok normalen krvni tlak. Na koncu štiritedskega zdravljenja je bilo povprečno znižanje najnižjega sistoličnega krvnega tlaka v primerjavi z izhodiščem podobno pri otrocih, ki so prejeli nizki, srednji in visoki odmerek fosinopriila. Med temi tremi odmerki niso ugotovili razmerja odmerka in odziva. Optimalno odmerjanje za otroke ni ugotovljeno za nobeno starost otrok. Za otroke, ki tehtajo manj kot 50 kg, ni na voljo ustrezne jakosti odmerka.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Po peroralni uporabi je absorpcija fosinopriila v povprečju od 30 do 40 %. Prisotnost hrane v prebavilih ne vpliva na absorpcijo fosinopriila, lahko pa zmanjša njeno hitrost. Hitra in popolna hidroliza v aktivni fosinoprilat se zgodi v črevesni sluznici in jetrih.

Čas do  $C_{max}$  ni odvisen od odmerka; dosežena je v približno treh urah, kar se sklada z največjim zavrtjem presorskega odziva angiotenzina I od 3 do 6 ur po uporabi. Po večkratnih ali posameznih odmerkih so farmakokinetični parametri ( $C_{max}$ , AUC) neposredno sorazmerni uporabljenemu odmerku

fosinopriila.

#### Porazdelitev

Fosinoprilat je v veliki meri (> 95 %) vezan na beljakovine, ima razmeroma majhen volumen porazdelitve in zanemarljivo vezavo na celične sestavine krvi.

#### Biotransformacija

Eno uro po peroralni uporabi natrijevega fosinoprilata ostane manj kot 1 % fosinopriila v plazmi nespremenjenega; 75 % ga je prisotnega kot aktivnega fosinoprilata, od 15 do 20 % kot (neaktivnega) fosinoprilatglukuronida in preostanek (~5 %) kot (aktivnega) 4-hidroksi-presnovka fosinoprilata.

#### Izločanje

Po intravenski uporabi poteka izločanje fosinopriila skozi jetra in ledvice. Pri hipertenzivnih bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in jeter, ki so dobili ponavljajoče se odmerke fosinopriila, je bil učinkoviti  $t_{1/2}$  za kopičenje fosinoprilata v povprečju 11,5 ure. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem je bil učinkoviti  $t_{1/2}$  14 ur. Izločanje fosinopriila poteka skozi jetra in ledvice.

#### Pediatrična populacija

Omejene farmakokinetične podatke za otroke in mladostnike je dala farmakokinetična študija enega odmerka pri 19 hipertenzivnih bolnikih, starih od 6 do 16 let, ki so prejeli raztopino fosinopriila v odmerku 0,3 mg/kg.

Ali sta AUC in  $C_{max}$  fosinoprilata (aktivne oblike fosinopriila) pri otrocih v starosti od 6 do 16 let primerljiva tistima pri odraslih, ki prejema 20 mg fosinopriila v raztopini, je treba še ugotoviti.

Terminalni eliminacijski razpolovni čas fosinoprilata je bil od 11 do 13 ur in je bil podoben v študijah vseh stopenj.

#### Posebne skupine bolnikov

Pri bolnikih z odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) je celotni telesni očistek fosinoprilata približno pol tistega pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, ni pa opaznih bistvenih sprememb v absorpciji, biološki uporabnosti in vezavi na beljakovine v plazmi. Očistek fosinoprilata se ne spreminja v povezavi s stopnjo okvare ledvic; zmanjšanje izločanja skozi ledvice se kompenzira z večjim hepato-biliarnim izločanjem. Rahlo povečanje AUC (manj kot dvakratno normalno vrednost) so opazili pri bolnikih z različnimi stopnjami odpovedi ledvic, vključno s končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Pri bolnikih z odpovedjo jeter (alkoholizem ali biliarna ciroza) hidroliza natrijevega fosinoprilata ni bistveno zmanjšana, lahko pa se upočasni; celotni očistek fosinoprilata je skoraj polovica očistka, opaženega pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter.

### **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 reproduktivne toksičnosti kažejo, da fosinopril pri podganah nima neugodnih učinkov na plodnost in sposobnost razmnoževanja in da ni teratogen. Ugotovljeno je, da ima skupina zaviralcev ACE, uporabljena v drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti, neželene učinke na pozni razvoj ploda in povzroči smrt ploda in prirojene hibe, zlasti prizadetost lobanje. Opisani so tudi fetotoksični učinki, intrauterina upočasnitev rasti in perzistenten arteriozni duktus. Te razvojne nepravilnosti so domnevno deloma posledica neposrednega delovanja zaviralcev ACE na plodov sistem renin-angiotenzin, deloma pa ishemije, ki nastane zaradi hipotenzije pri materi in zmanjša fetoplacentni pretok krvi ter oskrbo ploda s kisikom in hranili. V študiji, v kateri so podganje samice pred parjenjem in med gestacijo dobivale fosinopril, se je povečala incidenca smrti podganjih mladičev med obdobjem dojenja. Dokazano je, da snov 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

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

*Pretisni omoti in neodprti vsebniki za tablete:*  
2 leti

*Vsebniki za tablete po prvem odprtju:*  
100 dni

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Pretisni omoti: Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.  
Vsebniki za tablete (PP): Vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omoti (Al/PVC//PA/Al): 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 in 100 tablet  
Vsebnik za tablete (PP s pokrovčkom iz LDPE s sušilom): 50, 100, 250 in 500 tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebna navodila za odlaganje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavikurvegur 76-78  
220 Hafnarfjordur  
Islandija

## **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/09/00653/001-039

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 21. 10. 2009  
Datum zadnjega podaljšanja: 14. 07. 2010

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

3. 10. 2019