

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Fozinopril Arrow 10 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta Fozinopril Arrow 10 mg vsebuje 10 mg natrijevega fozinoprilata.

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele, ovalne tablete, z oznako FI, zarezo, 10 na eni in zarezo na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

zdravljenje hipertenzije

zdravljenje srčne odpovedi

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Tablete Fozinopril Arrow naj bolnik jemlje peroralno, v enkratnem odmerku. Podobno kot velja za druga zdravila, ki se jih jemlje enkrat na dan, naj jemlje bolnik tablete Fozinopril Arrow vsak dan ob približno istem času. Hrana na absorpcijo fozinopriila iz tablet Fozinopril Arrow ne vpliva.

Odmerjanje zdravila je individualno, odvisno od bolnikovega profila in odzivnosti krvnega tlaka na zdravilo (glejte poglavje 4.4).

Hipertenzija

Tablete Fozinopril Arrow se jemlje kot monoterapija ali v kombinaciji z zdravili iz drugih skupin antihipertenzivov.

Začetni odmerek

Priporočen začetni odmerek je 10 mg enkrat na dan.

Vzdrževalni odmerek

Običajen odmerek je 10 do 40 mg enkrat na dan.

Bolniki, ki jemljejo diuretike

Na začetku zdravljenja s tabletami Fozinopril Arrow se lahko pojavi simptomatska hipotenzija, predvsem pri bolnikih, ki jemljejo diuretike. Potrebna je previdnost, saj lahko diuretiki povzročijo izgubo tekočine in/ali soli. Če je možno, naj se zdravljenje z diuretiki prekine dva do tri dni pred začetkom zdravljenja s tabletami Fozinopril Arrow. Pri hipertenzijskih bolnikih, pri katerih zdravljenja z diuretiki ni možno prekiniti, je treba zdravljenje začeti z 10-miligramskim odmerkom tablet Fozinopril Arrow. Nadzorovati je treba ledvično delovanje in serumsko koncentracijo kalija. Nadaljevalno odmerjanje tablet Fozinopril Arrow se mora prilagoditi glede na krvni tlak po začetnem zdravljenju. Če je potrebno, se lahko zdravljenje z diuretiki znova začne (glejte poglavje 4.4 in 4.5).

Če se s tabletami Fozinopril Arrow začne zdraviti bolnika, ki že prejema diuretik, mu ga je treba začeti dajati pod zdravniškim nadzorom, ki naj traja več ur oziroma dokler se krvni tlak ne stabilizira.

Srčna odpoved

Priporočen začetni odmerek je 10 mg enkrat na dan. Zdravljenje se začne pod strogim zdravniškim nadzorom. Če bolnik začetni odmerek tablet Fozinopril Arrow dobro prenaša, se mu ga lahko (glede na njegov klinični odziv) postopno zvečuje do 40 mg enkrat na dan. Če je zdravljenje učinkovito, zaradi hipotenzije, ki se pojavi po začetnem odmerku zdravila, nadaljnjega zvečevanja odmerka tablet Fozinopril Arrow, ni treba opustiti. Bolnik jemlje tablete Fozinopril Arrow kot dodatno zdravilo pri zdravljenju z diuretiki oziroma digitalisom, kadar je to indicirano.

Bolniki z motnjami ledvičnega delovanja

Priporočen začetni odmerek tablet Fozinopril Arrow je 10 mg. Previdnost je potrebna pri bolnikih z GFR manj kot 10 ml/min.

Bolniki z motnjami jetrnega delovanja

Priporočen začetni odmerek je 10 mg na dan; pri tem je potrebna previdnost.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila pri tej starostni skupini ni priporočljiva. Izkušnje iz kliničnih preskušanj o uporabi fozinopriila pri hipertenzivnih otrocih, starejših od 6 let (glejte poglavja 5.1, 5.2 in 4.8) so omejene. Optimalni odmerek ni bil določen za nobeno starost. Jakost, ki bi bila primerna za otroke s telesno maso manjšo od 50 kg, ni na voljo.

Starejši bolniki: V kliničnih raziskavah razlik glede učinkovitosti in varnosti zdravila med starejšimi (starimi več kot 65 let) in mlajšimi bolniki niso opazili.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za fozinopril, katerikoli pomožno snov v zdravilu ali za katerikoli drugi zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE)
- angioedem zaradi uporabe drugih zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACE)
- dedni ali idiopatski angioedem
- drugo in tretje tromesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Simptomatska hipotenzija

Pri bolnikih s hipertenzijo brez zapletov se simptomatska hipotenzija pojavi le redko. Pri hipertenzijskih bolnikih, ki jemljejo tablete Fozinopril Arrow, je hipotenzija bolj verjetna, če se zaradi zdravljenja z diuretiki, omejitve vnosa jedilne soli, dialize, driske ali bruhanja oziroma resne reninske hipertenzije sočasno zmanjša volumen (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Simptomatsko hipotenzijo so opazili pri bolnikih s srčno odpovedjo s sočasno ledvično okvaro ali brez nje. Simptomatska hipotenzija se bolj verjetno pojavi pri bolnikih z resnejšimi stopnjami srčne odpovedi po uporabi velikih odmerkov diuretikov Henlejeve zanke, pri hiponatriemiji ali funkcionalni ledvični okvari. Pri bolnikih, pri katerih obstaja zvečana nevarnost pojava simptomatske hipotenzije, se mora začetek zdravljenja in prilagoditev odmerka natančno nadzorovati. Podobno velja za bolnike z ishemičnimi boleznimi srca in cerebrovaskularnimi boleznimi, pri katerih lahko preveliko znižanje krvnega tlaka povzroči miokardni infarkt ali cerebrovaskularno okvaro.

Bolnika s hipotenzijo je treba namestiti v ležeči položaj in mu po potrebi dati intravensko infuzijo fiziološke raztopine. Prehodna hipotenzija ni kontraindikacija za naslednje odmerke, ki jih bolnik lahko vzame potem, ko se s povečanjem volumna, zveča krvni tlak.

Pri nekaterih bolnikih s srčno odpovedjo in normalnim ali zmanjšanim krvnim tlakom lahko tablete Fozinopril Arrow povzročijo nadaljnje zmanjšanje systemskega krvnega tlaka. Ta učinek se lahko predvidi in običajno ni razlog za prekinitve zdravljenja. Če postane hipotenzija simptomatska, je treba zmanjšati odmerek ali prekiniti zdravljenje s tabletami Fozinopril Arrow.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke/hipertrofična kardiomiopatija

Enako kot druge zaviralce ACE je treba tablete Fozinopril Arrow dajati previdno bolnikom s stenozo mitralne zaklopke in v primeru oteženega iztoka iz levega prekata pri aortni stenozii ali hipertrofični kardiomiopatiji.

Motnje pri ledvičnem delovanju

Pri bolnikih z motnjami pri delovanju ledvic začetnega odmerka tablet Fozinopril Arrow ni potrebno prilagoditi. Opazovanje koncentracij kalija in kreatinina je pri teh bolnikih del običajne medicinske prakse.

Pri bolnikih s srčno odpovedjo lahko hipotenzija po začetku zdravljenja z zaviralci ACE povzroči nekaj nadaljnjih motenj ledvičnega delovanja. Obstajajo poročila o akutni ledvični odpovedi, običajno prehodni.

Pri nekaterih bolnikih z obojestransko stenozo ledvičnih arterij ali stenozo arterije ene same ledvice, ki so se zdravili z zaviralci angiotenzinske konvertaze, so opazili povečanje koncentracije sečnine v krvi in kreatinina v serumu, ki sta se po prekinitvi zdravljenja običajno zmanjšali. Ta možnost je posebej verjetna pri bolnikih z motnjami delovanja ledvic. Zdravljenje teh bolnikov se mora začeti pod strogim zdravniškim nadzorom in previdno prilagoditvijo odmerkov. Ker lahko zdravljenje z diuretiki pripomore k omenjenim učinkom, ga je treba ustaviti, delovanje ledvic v prvih tednih zdravljenja s tabletami Fozinopril Arrow pa nadzorovati.

Pri nekaterih hipertenzijskih bolnikih brez očitnih bolezni ledvičnih žil sta se povečali vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu; povečanje je bilo običajno manjše in prehodno, pojavilo pa se je predvsem pri sočasnem jemanju fozinoprila in diuretika. Bolj verjetno se pojavi pri bolnikih z motnjo ledvičnega delovanja.

Preobčutljivost/angioedem

Pri zdravljenju bolnikov s fozinoprilom in drugimi zaviralci ACE so poročila o angioedemu obraza, okončin, ustnic, jezika, glasilk in/ali grla redka. Pojavi se lahko kadarkoli med zdravljenjem. V teh primerih se mora zdravljenje s tabletami Fozinopril Arrow takoj prekiniti ter začeti primerno zdravljenje in nadzor, dokler simptomi popolnoma ne izginejo; šele nato se bolnika lahko odpusti. Tudi če oteče samo jezik in ni dihalnih motenj, je treba bolnika dlje opazovati. Zdravljenje z antihistaminiki in kortikosteroidi namreč ne zadošča vedno.

Pri zdravljenju bolnikov z zaviralci ACE so poročali o intestinalnem angioedemu. Bolniki so imeli bolečine v trebuhu (z ali brez slabosti in bruhanja); nekateri bolniki v anamnezi niso imeli podatkov o predhodnem angioedemu obraza in nenormalnih vrednostih esteraze C1. Angioedem so prepoznali s tomografskimi posnetki trebuha, z ultrazvokom ali pri kirurških posegih. Po prenehanju jemanja zaviralcev ACE so simptomi izginili. Pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce ACE, je treba intestinalni angioedem vključiti v diferencialno diagnozo bolečin v trebuhu.

Poročila o smrtnih primerih zaradi angioedema, povezanega z otekanjem grla ali jezika, so zelo redka. Pri bolnikih z edemom jezika, glasilk ali grla se lahko pojavi obstrukcija dihalnih poti, zlasti pri tistih, ki imajo v anamnezi podatek o kirurškem posegu v dihalih. V teh primerih je treba nemudoma začeti urgentno ukrepati. Bolniku je treba dajati adrenalin in/ali podpirati delovanje dihal. Bolnik mora biti pod strogim medicinskim nadzorom do popolnega in trajnega izginotja simptomov.

Po zdravljenju z zaviralci ACE so opazili, da je pojavljanje angioedema pogostejše pri temnopoltih bolnikih.

Pri bolnikih, ki imajo v anamnezi podatek o angioedemu, ki ga ni povzročilo zdravljenje z zaviralci ACE, obstaja povečana nevarnost njegovega pojava pri jemanju zaviralca ACE (glejte poglavje 4.3 Kontraindikacije).

Anafilaktoidne reakcije pri hemodializiranih bolnikih

Pri bolnikih na hemodializi z visokoprepustnimi membranami (npr. AN 69) se med zdravljenjem z zaviralcem ACE lahko pojavijo anafilaktoidne reakcije. Pri teh bolnikih je treba premisliti o uporabi drugačnega tipa dializne membrane ali drugega razreda antihipertenzijske učinkovine.

Anafilaktoidne reakcije med aferezo lipoproteinov majhne gostote

Poročila o smrtno nevarnih anafilaktoidnih reakcijah pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE med aferezo lipoproteinov majhne gostote z dekstransulfatno absorpcijo, so redka. Če zaviralca ACE niso jemali pred vsako aferezo, se te reakcije niso pojavile.

Desenzibilizacija

Bolniki, ki so prejeli zaviralce ACE med desenzibilizacijskim zdravljenjem (npr. *Hymenoptera venom*), so imeli trajajoče anafilaktoidne reakcije. Tem reakcijam so se izognili, če so zdravljenje z zaviralci ACE začasno prekinili, po nepredvidnem ponovnem dajanju zdravila pa so se znova pojavile.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter se lahko pojavijo velike plazemske koncentracije fozinopriila. Zelo redko lahko zaviralci ACE povzročijo sindrom, ki se začne s holestatsko zlatenico ali hepatitisom in nadaljuje kot nenadna nekroza in (včasih) konča s smrtjo. Mehanizem tega sindroma ni znan. Bolniki, ki se zdravijo s tabletami Fozinopril Arrow in pri katerih se pojavijo zlatenica ali znatno zvečanje vrednosti jetrnih encimov, morajo tablete Fozinopril Arrow prenehati jemati in imeti ustrezno nadaljnje zdravljenje.

Nevtropenija/agranulocitoza

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, so se pojavile nevtropenija/agranulocitoza, trombocitopenija in anemija. Nevtropenija se le redko pojavi pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem in brez dejavnikov tveganja. Nevtropenija in agranulocitoza sta prehodni in po prekinitvi zdravljenja z zaviralci ACE izgineta. Tablete Fozinopril Arrow morajo jemati izjemno previdno bolniki s kolagenskimi žilnimi boleznimi, bolniki, ki jemljejo imunosupresive, alopurinol ali prokainamid, oziroma tisti, ki imajo kombinacijo teh dejavnikov tveganja, zlasti če je delovanje njihovih ledvic zmanjšano. Pri nekaterih od teh bolnikov so se pojavile resne okužbe, ki jih v nekaj primerih ni bilo možno pozdraviti z intenzivnim antibiotičnim zdravljenjem. Če se tablete Fozinopril Arrow dajejo tem bolnikom, je treba redno nadzorovati število belih krvnih celic, bolnikom pa naročiti, da poročajo o znakih okužbe.

Rasa

Podobno kot drugi zaviralci ACE je fozinopril manj učinkovit pri zniževanju krvnega tlaka pri temnopoltih bolnikih, verjetno zato, ker je pri temnopoltih hipertenzijskih bolnikih raven renina pogosteje nizka.

Kašelj

Pri zdravljenju z zaviralci ACE se lahko pojavi kašelj, ki je neproduktiven, trajen in preneha po prekinitvi zdravljenja. Kašelj, ki ga povzročijo zaviralci ACE, je del diferencialne diagnoze kašlja.

Kirurški posegi/anestezija

Pri obsežnih kirurških posegih ali med anestezijo z učinkovinami, ki povzročajo hipotenzijo, lahko fozinopril zaradi kompenzacijskega sproščanja renina zavira nastajanje angiotenzina II. Če se hipotenzija pojavi zaradi tega mehanizma, se lahko izboljša s povečanjem volumna.

Hiperkaliemija

Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli fozinopril ali druge zaviralce ACE, so opazili povečane serumske koncentracije kalija. Nevarnost pojava hiperkaliemije je pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem, sladkorno boleznijo in pri bolnikih, ki sočasno jemljejo diuretike, ki varčujejo s kalijem, kalijeve dodatke ali nadomestke soli, ki vsebujejo kalij, oziroma pri bolnikih, ki jemljejo druga zdravila, ki povzročajo povečanje serumske koncentracije kalija (npr. heparin). Če je za bolnika ustrezna sočasna uporaba omenjenih učinkovin, je potrebno redno nadzorovanje 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 v prvih mesecih zdravljenja z zaviralci ACE potreben natančen glikemijski nadzor (glejte poglavje 4.5).

Litij

Kombinacija litija in fozinopriila se na splošno bolnikom ne priporoča (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost in dojenje

Nosečnost: 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).

Pomožne snovi: Zdravilo vsebuje laktozo. 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

Po dodatku diuretika bolniku, ki jemlje tablete Fozinopril Arrow, se antihipertenzijski učinek običajno zveča.

Pri bolnikih, ki že jemljejo diuretike, še posebej pri tistih, ki so začeli diuretike jemati pred kratkim, se lahko po dodatku tablet Fozinopril Arrow krvni tlak občasno preveč zniža. Verjetnost simptomatske hipotenzije po jemanju tablet Fozinopril Arrow se lahko zmanjša z ukinitvijo diuretikov pred začetkom zdravljenja s tabletami Fozinopril Arrow (glejte poglavje 4.4).

Dodatki kalija, diuretiki, ki varčujejo kalij ali nadomestki soli

Čeprav so v kliničnih raziskavah dokazali, da je serumska vrednost kalija običajno ostala v normalnih mejah, se je pri nekaterih bolnikih pojavila hiperkaliemija. Dejavniki tveganja za razvoj hiperkaliemije so zmanjšano delovanje ledvic, sladkorna bolezen in sočasna uporaba diuretikov, ki varčujejo s kalijem (npr. spirinolakton, triamteren ali amilorid), kalijeve dodatki ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij. Uporaba dodatkov kalija, diuretikov, ki varčujejo s kalijem ali nadomestkov soli, zlasti pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem, lahko povzroči znatno povečanje serumske koncentracije kalija.

Če se fozinopril jemlje z diuretiki, ki ne ohranjajo kalija, se lahko hipokaliemija, ki jo povzročajo diuretiki, izboljša.

Litij

Hkratno dajanje litija in zaviralcev ACE lahko povzroči prehodno povečanje serumske koncentracije litija in toksičnost. Ob sočasni uporabi tiazidnih diuretikov se lahko poveča nevarnost toksičnosti litija oziroma stopnjuje že povečana toksičnost litija zaradi jemanja zaviralcev ACE. Uporaba tablet Fozinopril Arrow z litijem se ne priporoča, a če je tako kombinirano zdravljenje nujno, je treba skrbno nadzorovati serumske ravni litija (glejte poglavje 4.4).

Nesteroidna protivnetna zdravila, tudi acetilsalicilna kislina (3 g/dan)

Dolgotrajno jemanje nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko zmanjša antihipertenzijski učinek zaviralca ACE. Nesteroidna protivnetna zdravila in zaviralci ACE vplivajo na povečanje serumske koncentracije kalija in lahko povzročijo poslabšanje ledvičnega delovanja. Ti učinki so običajno prehodni. Redko se lahko pojavi akutna ledvična odpoved, predvsem pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem, npr. pri starejših ali dehidriranih bolnikih.

Druge antihipertenzijske učinkovine

Kombinacija z drugimi antihipertenzijskimi učinkovinami, kot so zaviralci blokatorjev beta, metildopa, zaviralci kalcijevih kanalčkov in diuretiki, lahko poveča antihipertenzijski učinek. Pri

sočasni uporabi gliceriltrinitrata in drugih nitratov ali vazodilatatorjev se lahko krvni tlak še dodatno zniža (glejte poglavje 4.4).

Triciklični antidepresivi/antipsihotiki/anestetiki

Sočasno dajanje določenih anestetikov, tricikličnih antidepresivov ali antipsihotikov in zaviralcev ACE lahko povzroči nadaljnje znižanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

Simpatikomimetiki

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzijske učinke zaviralcev ACE.

Antidiabetiki

Z epidemiološkimi raziskavami so dokazali, da sočasno dajanje zaviralcev ACE in antidiabetičnih zdravil (inzulini, peroralne hipoglikemične učinkovine) lahko zmanjša povečane koncentracije glukoze v krvi, in sicer toliko, da obstaja nevarnost pojava hipoglikemije. Ta pojav je bolj verjeten v prvih tednih kombiniranega zdravljenja in pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic.

Acetilsalicilna kislina, trombolitiki, zaviralci receptorjev beta, nitrati

Tablete Fozinopril Arrow se lahko uporablja sočasno z acetilsalicilno kislino (v »kardioloških« odmerkih), trombolitiki, zaviralci blokatorjev beta in/ali nitrati.

Imunosupresivi

Izogibati se je treba kombinaciji fozinopрила z imunosupresivnimi zdravili in/ali zdravili, ki lahko povzročijo levkopenijo.

Antacidi

Antacidi (npr. aluminijev hidroksid, magnezijev hidroksid in simetikon) lahko zmanjšajo absorpcijo fozinopрила. Če mora bolnik hkrati jemati obe zdravili, naj bo med njunim zaužitjem dveurni presledek.

Druga zdravila

Hkratna uporaba acetilsalicilne kisline, klortalidona, cimetidina, digoksina, hidroklorotiazida, metoklopramida, nifedipina, propranolola, propantelina ali varfarina in fozinopрила ne spremeni njegove biološke uporabnosti.

Interakcije v laboratorijskih preiskavah:

Zaradi jemanja tablet, ki vsebujejo fozinopril, so lahko vrednosti meritev serumske koncentracije digoksina pri testih, pri katerih se uporablja metoda absorpcije z ogljem (Kit RIA Digi-Tab[®] za digoksin), lažno majhne. Zaradi tega je priporočljivo, da se zdravljenje s tabletami Fozinopril Arrow ustavi nekaj dni pred opravljanjem testov o delovanju občitnice.

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

Dojenje:

Ker ni na voljo nobenih podatkov glede uporabe fozinopрила med dojenjem, se uporaba fozinopрила odsvetuje in se priporoča alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo med dojenjem, še posebej, ko gre za dojenje novorojenčka ali nedonošenčka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Bolnike, ki se zdravijo s tabletami Fozinopril Arrow, je treba stalno nadzorovati. Tablete Fozinopril Arrow vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Posebno na začetku zdravljenja, po zvečanju odmerka zdravila Fozinopril Arrow, po njegovi zamenjavi z drugim zdravilom ali v kombinaciji z alkoholom se lahko pojavijo različne reakcije, na primer omotica in utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Pri bolnikih, ki jemljejo tablete Fozinopril Arrow, so neželeni učinki na splošno blagi in prehodni.

zelo pogosto:	> 1/10
pogosto:	> 1/100 in < 1/10
občasno:	> 1/1000 in < 1/100
redko:	> 1/10 000 in < 1/1000
zelo redko:	< 1/10 000, tudi posamezni primeri

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

redko: eozinofilija, levkopenija, limfadenopatija, nevtropenija, trombocitopenija
zelo redko: agranulocitoza

Presnovne in prehranske motnje

občasno: zmanjšan apetit, protin, hiperkaliemija

Psihiatrične motnje

občasno: depresija, zmedenost

Bolezni živčevja

pogosto: omotičnost
občasno: možganski infarkt, parestezije, zaspanost, kap, sinkopa, motnje okušanja, tresenje
redko: disfazija, spominske motnje

Očesne bolezni

občasno: motnje vida

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

občasno: bolečine in zvonjenje v ušesih, vrtoglavica

Srčne bolezni

pogosto: tahikardija

občasno: angina pectoris, miokardni infarkt, palpitacije, srčni zastoj, motnje srčnega ritma, motnje prevajanja

Žilne bolezni

pogosto: hipotenzija, ortostatska hipotenzija

občasno: hipertenzija, šok, prehodna ishemijska

redko: rdečica, krvavitve, periferna žilna bolezen

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

pogosto: kašelj

občasno: težko dihanje, rinitis, sinusitis, traheobronhitis

redko: bronhospazem, krvavitev iz nosu, vnetje grla in hripavost, pljučnica, pljučna kongestija

Bolezni prebavil

pogosto: slabost, bruhanje, driska

občasno: zaprtje, suha usta, vetrovi

redko: rane v ustih, vnetje trebušne slinavke, oteklina jezika, napihnjenost, disfagija, intestinalni angioedem

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

redko: hepatitis

Bolezni kože in podkožja

pogosto: izpuščaji, angioedem, dermatitis

občasno: hiperhidroza, srbenje, koprivnica

redko: ekhimoza

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

občasno: mialgija

redko: artritis

Bolezni sečil

občasno: ledvična odpoved

redko: motnje delovanja prostate

Motnje reprodukcije in dojk

redko: spolne motnje

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

pogosto: bolečine v prsih (nekardiološke), oslabelost

občasno: vročina, periferni edem, nenadna smrt, bolečine v prsih

redko: bolečine v eni okončini

Preiskave

pogosto: zvečanje vrednosti alkalne fosfataze, zvečanje vrednosti bilirubina, LDH, transaminaz

občasno: zvečanje telesne mase

redko: manjše povečanje vrednosti hemoglobina

S kliničnimi raziskavami o fozinoprilu so dokazali, da se pojavnost neželenih učinkov med starejšimi (starimi več kot 65 let) in mlajšimi bolniki ni razlikovala.

Podatki o varnosti pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli fozinopril, so še vedno omejeni. Ocenjena je bila le kratkotrajna izpostavitve. V randomiziranem kliničnem preskušanju, v katero je bilo vključenih 253 otrok in mladostnikov, starih 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 %), povišan nivo serumskega kreatinina (9,2 %), in povišan nivo serumske kreatinin-kinaze (2,9 %). Povišan nivo kreatinin-kinaze (celo prehodno, brez kliničnih simptomov), o katerem so poročali v tem preskušanju, je neželeni učinek, ki se razlikuje od tistih, ki se pojavijo pri odraslih. Dolgoročni učinki fozinoprila na rast, puberteto in splošni razvoj niso bili preučeni.

4.9 Preveliko odmerjanje

Za zdravljenje prevelikega odmerjanja fozinoprila ni posebnih navodil. Zagotoviti je treba delovanje vitalnih organov. Zdravljenje je simptomatsko. V primeru prevelikega odmerjanja je treba zdravljenje takoj ustaviti in bolnika skrbno nadzorovati. Pri bolniku je treba izzvati bruhanje in/ali mu izprati želodec. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v tak položaj, kot če bi bil v šoku, in mu po potrebi dati intravensko infuzijo fiziološke raztopine. Fozinopril se z dializo slabo odstranjuje iz telesa. Povprečen očistek fozinoprila s hemodializo ali peritonealno dializo znaša 2 % oziroma 7 % očistka sečnine.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

farmakoterapevtska skupina: zaviralci angiotenzinske konvertaze, enokomponentna zdravila

oznaka ATC: C09A A09

Mehanizem delovanja: Fozinopril je prekursor (ester) dolgo delujočega aktivnega zaviralca ACE fozinoprilata. Po peroralni uporabi se hitro in popolno presnovi v aktivni fozinoprilat. Fozinopril vsebuje fosfinsko skupino, ki se veže na aktivno mesto encima angiotenzinska konvertaza in tako prepreči pretvorbo angiotenzina I v angiotenzin II. Zaradi zmanjšanja angiotenzina II se zmanjšata vazokonstrikcija in izločanje aldosterona, slednje pa lahko povzroči manjše zvečanje serumske koncentracije kalija ter izgubo natrija in tekočine.

Zaviranje ACE je prav tako povezano z razgradnjo bradikininina, ki je močan vazodepresor, kar prispeva k antihipertenzijskemu učinku; fozinopril je zato učinkovit tudi pri bolnikih s hipertenzijo in nizko ravnijo renina.

Ugoden učinek fozinoprila pri bolnikih s srčnimi boleznimi je predvsem zaviranje delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron; zaradi zaviranja ACE se zmanjša oslabelelost srčne mišice pred obremenitvijo in po njej.

Antihipertenzijski učinek se pojavi eno uro po zaužitju odmerka. Največji je po treh do šestih urah. Pri običajnem dnevnem odmerjanju traja antihipertenzijski učinek 24 ur. Pri nekaterih bolnikih, ki prejemajo manjše odmerke, je lahko učinek ob koncu intervala odmerjanja manjši. Krvni tlak se zniža stoje in leže. Ortostatska hipotenzija in tahikardija sta redki, lahko pa se pojavita pri bolnikih s pomanjkanjem soli in tekočine. Zniževanje krvnega tlaka je lahko progresivno in za vzdrževanje terapevtskega učinka so potrebni večkratni ukrepi. Učinki fozinopriila in tiazidnih diuretikov se seštevajo.

Fozinopril izboljša simptome in omogoča večjo obremenitev, zmanjšuje možnost resne srčne odpovedi in pogostost hospitalizacije zaradi srčne odpovedi. Hkratna uporaba digoksina in fozinopriila ne izboljša učinkovitosti slednjega.

V raziskavi, v katero je bilo vključenih osem bolnikov s cirozo, ki so jemali 20 mg fozinopriila na dan en mesec, se jetrno delovanje (vrednost alanintransferaze, vrednost gamaglutamiltranspeptidaze, test galaktoznega očistka in antipirinskega očistka) in ledvično delovanje ni spremenilo.

Znižanje krvnega tlaka z majhnimi (0,1 mg/kg), srednjimi (0,3 mg/kg) in velikimi (0,6 mg/kg) ciljnim odmerki fozinopriila enkrat na dan je bilo ocenjeno v randomizirani, dvojno slepi klinični študiji, v katero je bilo vključenih 252 otrok in mladostnikov s hipertenzijo ali visokim normalnim tlakom, starih od 6 do 16 let. Po zaključenem štiritedenskem zdravljenju je bilo povprečno zmanjšanje najnižje začetne vrednosti sistoličnega tlaka podobno pri bolnikih, ki so prejemali majhne, srednje in velike odmerke fozinopriila. Med tremi odmerki ni bila dokazana odvisnost med velikostjo odmerka in učinkom. Optimalni odmerek ni bil določen za nobeno starost otrok. Jakost, ki bi bila primerna za otroke s telesno maso manjšo od 50 kg, ni na voljo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem dajanju je absorpcija fozinopriila 30- do 40-odstotna. Hrana v prebavilih nanjo ne vpliva, lahko pa jo upočasni. Čas, potreben za doseg največje plazemske koncentracije, je približno tri ure, ne glede na zaužiti odmerek. Po enem samem ali več odmerkih so farmakokinetični parametri (C_{max} , AUC) sorazmerni z zaužitim odmerkom fozinopriila.

Porazdelitev

Fozinoprilat se v veliki meri veže na serumske beljakovine (> 95 %), na celične sestavine krvi pa zanemarljivo malo.

Presnavljanje

Eno uro po peroralnem zaužitju fozinopriila ostaja v plazmi v nespremenjeni obliki manj kot 1 % fozinopriila; 75 % je aktivnega fozinoprilata, 15 do 20 % je neaktivnega fozinoprilatglukuronida, preostanek (približno 5 %) pa je aktivnega 4-hidroksi- fozinoprilatovega presnovka.

Izločanje

Fozinoprilat se po intravenski uporabi izloči skozi jetra in ledvice. Pri bolnikih s hipertenzijo in normalnim delovanjem ledvic in jeter, ki so prejeli več odmerkov fozinopriila, je bila razpolovna doba izločanja fozinoprilata 11 ur in pol, pri bolnikih s srčno odpovedjo pa je trajala 14 ur.

Posebne skupine bolnikov

Pri bolnikih z motnjami delovanja ledvic (očistek kreatinina < 80 ml/min/1,73 m²) je skupni telesni očistek fozinoprilata približno polovica očistka pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic,

medtem ko njegova absorpcija, biološka uporabnost in vezava na beljakovine niso bistveno spremenjene. Očistek fozinoprilata se bistveno ne spreminja pri različnih stopnjah ledvične insuficience; njegovo zmanjšano izločanje skozi ledvice kompenzira večje izločanje skozi jetra in z žolčem. Pri bolnikih z različnimi stopnjami ledvične insuficience, tudi z ledvično odpovedjo v zadnji fazi (očistek kreatinina $< 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), so opazili manjše zvečanje plazemske AUC (manj od dvakratne normalne vrednosti).

Pri bolnikih z motnjami delovanja jeter (alkoholna ali biliarna ciroza) se obseg hidrolize fozinopriila bistveno ne zmanjša, čeprav je lahko hitrost hidrolize upočasnjena; skupni telesni očistek fozinoprilata znaša skoraj polovico očistka pri normalnem delovanju jeter.

S farmakokinetično študijo enkratnih odmerkov pri 19 hipertenzivnih bolnikih, starih od 6 do 16 let, ki so prejeli 0,3 mg/kg raztopine fozinopriila, so bili pridobljeni omejeni farmakokinetični podatki.

Dokazati je treba, ali sta AUC in C_{max} fozinoprilata (aktivne oblike fozinopriila) pri otrocih, starih od 6 do 16 let, primerljiva z vrednostmi, ki so bile opažene pri odraslih, ki so prejeli raztopino z 20 mg fozinopriila.

Končni razpolovni čas izločanja za fozinoprilat je bil od 11 do 13 ur in je bil podoben v vseh stopnjah preskušanja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V dvehletnih raziskavah na miših in podganah, ki so dobivale odmerke do 400 mg/kg/dan (500-kraten največji odmerek za človeka), niso našli dokazov o kancerogenem delovanju.

Z raziskavami na živalih so dokazali, da fozinopril in fozinoprilat ne prehajata skozi krvnožilno-možgansko pregrado, fozinoprilat pa prehaja skozi posteljico.

Ne fozinopril ne aktivni fozinoprilat nista mutagena ali genotoksična.

V reprodukcijskih toksikoloških raziskavah so ugotovili, da je učinkovina fetotoksična. V raziskavah pri brejih zajkljah niso odkrili teratogenega delovanja fozinopriila. V raziskavah pri brejih podganah, ki so prejemale večje odmerke, so med potomci ugotovili tri podobne malformacije obraza in eno zamenjavo organov (*situs inversus*).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza
brezvodna laktoza
krospovidon
povidon K30
glicerildibehenat

6.2 Inkompatibilnost

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omoti: 30 mesecev

Vsebniki: 2 leti

Rok uporabnosti po prvem odprtju vsebnika: 1 mesec

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omoti: Shranjujte v originalni ovojnini. Pretisne omote shranjujte v škatli.

Vsebniki: Shranjujte v originalni ovojnini. Vsebnik shranjujte tesno zaprt.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

pretisni omoti iz poliamid/aluminij/PVC/aluminija s po 20, 28, 50 ali 100 tabletami

vsebnik iz polietilena visoke gostote (HDPE) z navojno zaporko iz polipropilena (PP) z začetnim nepredušnim zapiranjem in sušilnim sredstvom s 100, 250 ali 500 tabletami

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Arrow Generics Limited

Unit 2, Eastman Way,

Stevenage, SG1 4SZ

Velika Britanija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

5363-I-209/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 11.05.2005

Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 13.9.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13.9.2009