

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Fosinopril-Teva, 10 mg, tableta

Fosinopril-Teva, 20 mg, tableta

INN: fosinopril

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Fosinopril-Teva, 10 mg: jedna tableta sadrži 10 mg fosinopril-natrijuma.

Fosinopril-Teva, 20 mg: jedna tableta sadrži 20 mg fosinopril-natrijuma.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna tableta leka Fosinopril-Teva, 10 mg, sadrži 146,2 mg laktoze, bezvodne.

Jedna tableta leka Fosinopril-Teva, 20 mg, sadrži 136,2 mg laktoze, bezvodne.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Fosinopril – Teva, 10 mg: okrugle tablete, bele do skoro bele boje sa podeonom crtom na obe strane; na jednoj strani tablete, sa jedne strane podeone crte je utisnuta oznaka "F", a sa druge strane podeone crte je utisnuta oznaka "10".

Fosinopril-Teva, 20 mg: tablete oblika kapsule, bele do skoro bele boje; na jednoj strani tablete je utisnuta oznaka "93", a na drugoj strani je utisnuta oznaka "7223".

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hipertenzija

Lek Fosinopril-Teva je indikovano u lečenju hipertenzije. Koristi se kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim antihipertenzivnim lekovima. Antihipertenzivno delovanje leka Fosinopril-Teva i diuretika kada se primenjuju istovremeno, uglavnom je aditivno.

Srčana insuficijencija

Lek Fosinopril-Teva je indikovano u lečenju srčane insuficijencije u kombinaciji sa diureticima koji ne štede kalijum i, kada je to podesno, preparatima digitalisa (videt odeljke 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1). Kod takvih pacijenata fosinopril poboljšava simptome i toleranciju fizičkog napora, umanjuje ozbiljnost srčane insuficijencije i smanjuje učestalost hospitalizacija usled srčane insuficijencije.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Pacijenti sa hipertenzijom koji ne primaju diuretike:

Dozni interval je od 10 mg do 40 mg dnevno, primenjeno u pojedinačnoj dozi, nezavisno od obroka. Uobičajena početna doza je 10 mg dnevno (tableta od 20 mg se ne sme lomiti, dostupne su tablete fosinopрила od 10 mg). Doziranje se može prilagoditi nakon 4 nedelje u skladu sa postignutim sniženjem krvnog pritiska. Dozama većim od 40 mg dnevno se ne može postići dodatno sniženje krvnog pritiska. Ukoliko se ne uspostavi adekvatna kontrola krvnog pritiska samo primenom leka Fosinopril-Teva, u terapiju se može uključiti diuretik.

Istovremena primena leka Fosinopril-Teva sa diureticima kod pacijenata sa hipertenzijom (videti odeljke 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1):

Da bi se smanjio rizik od prekomernog snižavanja krvnog pritiska, nekoliko dana pre početka terapije lekom Fosinopril-Teva preporučuje se prekid terapije diureticima. Ukoliko se nakon perioda od 4 nedelje oceni da krvni pritisak nije adekvatno kontrolisan, terapija diureticima se može nastaviti. U slučajevima kada nije moguće iz terapije isključiti diuretike, potrebno je koristiti početnu dozu od 10 mg uz pažljiv medicinski nadzor krvnog pritiska tokom nekoliko sati do njegove stabilizacije.

Kod pacijenata koji su na terapiji diureticima, prosečna moždana cirkulacija se održava u periodu od 4-24 sata nakon primene fosinopril-natrijuma, uprkos značajnom smanjenju krvnog pritiska.

Srčana insuficijencija:

Preporučena početna doza je 10 mg jednom dnevno, obavezno pod medicinskim nadzorom. Ukoliko pacijenti inicijalnu dozu dobro podnose, ona se može postepeno povećavati do 40 mg dnevno, u jednoj dozi. Moguće je da se javi hipotenzija nakon inicijalne doze leka ali to ne isključuje kasnije postepeno povećavanje doze (nakon što se uspostavila kontrola hipotenzije). Lek Fosinopril-Teva treba davati sa diureticima i preparatima digitalisa onda kada je to odgovarajuća terapija.

Srčana insuficijencija – pacijenti sa povećanim rizikom:

Kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom (NYHA IV) i kod onih sa posebnim rizikom od hipotenzije nakon prve doze, tj. pacijenti na terapiji sa više vrsta diuretika i visokim dozama diuretika (npr. više od 80 mg furosemda), pacijenti sa hipovolemijom, hiponatremijom (vrednost natrijuma u serumu manja od 130 meq/L), prethodnom hipotenzijom (sistolni krvni pritisak manji od 90 mmHg), pacijenti sa nestabilnom srčanom insuficijencijom i pacijenti sa visokim dozama vazodilatatornih lekova treba da započnu terapiju fosinoprilom u bolničkim uslovima.

Deca i adolescenti

Ne preporučuje se primena leka u ovoj starosnoj grupi.

Klinička iskustva o primeni fosinopril-natrijuma kod dece sa hipertenzijom, starije od 6 godina su ograničena (videti odeljke 5.1, 5.2 i 4.8). Nije utvrđena optimalna doza kod dece bilo kog uzrasta. Nisu dostupne jačine leka odgovarajuće za primenu kod dece telesne mase ispod 50 kg.

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata sa normalnom renalnom i hepatičkom funkcijom nije potrebno prilagođavanje doze, s obzirom na to da se kod njih ni farmakokinetički parametri ni antihipertenzivni efekat fosinopрила ne razlikuje značajno u odnosu na mlađe pacijente.

Pacijenati sa oštećenom funkcijom jetre

Preporučuje se početna doza od 10 mg dnevno. Iako brzina hidrolize može biti smanjena, stepen hidrolize nije smanjen kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre. U ovoj grupi pacijenata postoji dokaz o smanjenom hepatičnom klirensu fosinopрила sa kompenzatornim povećanjem renalne ekskrecije.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Preporučuje se početna doza od 10 mg dnevno. U zavisnosti od kliničkog odgovora, doza se može povećavati do postizanja željenog terapijskog odgovora.

Resorpcija, bioraspoloživost, vezivanje za proteine, biotransformacija i metabolizam uglavnom nisu promenjeni kod pacijenata sa oslabljenom renalnom funkcijom. Kod pacijenata sa smanjenom renalnom funkcijom, klirens fosinopрила je približno 50% manji nego kod pacijenata sa normalnom renalnom funkcijom. Ipak, s obzirom na to da hepatobilijarna eliminacija kompenzuje bar deo umanjene renalne

funkcije, ukupan klirens fosinoprilata uglavnom nije promenjen u širokom opsegu renalne insuficijencije (klirens kreatinina od <10 do $80 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, uključujući i krajnji stepen renalne insuficijencije).

Hemodijaliza i peritonealna dijaliza nisu efikasni u uklanjanju fosinoprilata. Peritonealni klirens je beznačajan u opsegu od $0,07$ do $0,23 \text{ mL/min}$. Slično tome, za 4 sata hemodijalizom se ukloni otprilike 1,5% primenjene doze.

Klirens fosinoprilata putem hemodijalize i peritonealne dijalize je prosečno 2%, odnosno 7 % u odnosu na klirens uree.

Otuda, nije potrebno prilagođavanje doze tokom ove procedure.

Napomena: Fosinopril-natrijum nije indikovani za upotrebu kod akutnog infarkta miokarda.

Način primene

Za oralnu primenu.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na fosinopril, na neki drugi inhibitor angiotenzin-konvertujućeg enzima ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- Angioneurotski edem u istoriji bolesti;
- Stenoza renalne arterije (bilateralna ili unilateralna ako postoji samo jedan bubreg);
- Kardiogeni šok;
- Drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6);
- Istovremena upotreba fosinopril-natrijuma sa lekovima koji sadrže aliskiren je kontraindikovana kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili sa oštećenjem funkcije bubrega ($\text{GFR} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (videti odeljke 4.5 i 5.1).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

POSEBNA UPOZORENJA:

Hipotenzija

Primena fosinopril-natrijum je retko bila udružena sa hipotenzijom kod hipertenzivnih pacijenata bez komplikacija. Kao i kod drugih ACE inhibitora, simptomatska hipotenzija će se najverovatnije javiti kod pacijenata sa deplecijom soli/volumena kao što su pacijenti koji se podvrgavaju intenzivnoj terapiji diureticima i/ili oni kod kojih je ograničen unos soli, ili kod onih pacijenata koji se podvrgavaju bubrežnoj dijalizi. Smanjen sadržaj soli/volumen telesne tečnosti treba korigovati pre početka terapije fosinopril-natrijumom. Prolazna hipotenzija nije kontraindikacija za primenu narednih doza, koje se mogu nesmetano davati posle nadoknade volumena i/ili soli.

Kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom, sa ili bez udružene renalne insuficijencije, terapija ACE inhibitorima može izazvati izraženu hipotenziju, koja može biti udružena sa oligurijom ili azotemijom i retko, sa akutnom bubrežnom insuficijencijom i smrću. Kod takvih pacijenata terapiju fosinopril-natrijumom treba započeti pod strogim medicinskim nadzorom, naročito tokom prve dve nedelje i kad god se doza fosinopril-natrijuma ili diuretika povećava.

Smanjenje doze diuretika treba razmotriti kod pacijenata sa normalnim ili niskim krvnim pritiskom koji su intenzivno lečeni diureticima ili kod pacijenata sa hiponatremijom.

Hipotenzija sama po sebi ne predstavlja razlog za prekid primene fosinopril-natrijuma. Stepenn sniženja krvnog pritiska je najveći u ranoj fazi terapije; ovaj efekat se stabilizuje u roku od nedelju ili dve dana, i generalno se vraća na nivoe pre početka terapije bez smanjenja terapijske efikasnosti.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod hipertenzivnih pacijenata sa stenozom bubrežne arterije u jednom ili oba bubrega, može doći do porasta vrednosti azota u krvi koji potiče iz uree i serumskog kreatinina tokom terapije bilo kojim ACE inhibitorom.

Porast ovih vrednosti je obično reverzibilan nakon prekida terapije. Kod takvih pacijenata bubrežnu funkciju treba pratiti tokom prvih nekoliko nedelja terapije.

Kod nekih hipertenzivnih pacijenata bez očigledne prethodno prisutne bubrežne vaskularne bolesti javlja se malo i prolazno povećanje vrednosti azota u krvi koji potiče iz uree i serumskog kreatinina, kada se fosinopril-natrijum daje istovremeno sa diureticima. Do ove pojave češće dolazi kod pacijenata sa prethodno prisutnim oštećenjem bubrega. U tim slučajevima može biti potrebno smanjenje doze fosinopril-natrijuma.

Kod pacijena sa teškom kongestivnom srčanom insuficijencijom čija bubrežna funkcija može da zavisi od aktivnosti sistema renin-angiotenzin-aldosteron, lečenje ACE inhibitorima može biti udruženo sa oligurijom i/ili progresivnom azotemijom i retko sa akutnom bubrežnom insuficijencijom i/ili smrću.

Anafilaktoidne reakcije tokom desenzibilizacije

Kod dva pacijenta koja su bila na terapiji desenzibilizacije otrovom opnokrilaca dok su dobijali drugi ACE inhibitor, enalapril, javile su se po život opasne anafilaktoidne reakcije. Kod istih pacijenata, te reakcije su izbegnute kada je primena ACE inhibitora privremeno prekinuta, ali su se one ponovo javile pri slučajnom izlaganju. Zato treba biti oprezan kod pacijenata koji se leče ACE inhibitorima koji se podvrgavaju postupcima desenzibilizacije.

Anafilaktoidne reakcije u toku dijalize sa membranama visoke propustljivosti/u toku afereze lipoproteina male gustine (LDL)

Anafilaktoidne reakcije prijavljene su kod pacijenata na dijalizi sa membranama visoke propustljivosti koji su na terapiji ACE inhibitorima. Anafilaktoidne reakcije takođe su prijavljene i kod pacijenata u toku LDL afereze sa dekstran-sulfatom. U ovakvim slučajevima treba razmotriti primenu druge vrste membrane za dijalizu ili druge vrste antihipertenzivnih lekova.

Angioedem glave i vrata

Angioedem koji zahvata ekstremitete, lice, usne, mukozne membrane, jezik, glotis ili larinks zabeležen je kod pacijenata lečenih ACE inhibitorima. Ako se navedeni simptomi jave tokom lečenja fosinopril-natrijumom, terapiju treba prekinuti. Veoma retko, zabeleženi su smrtni ishodi zbog angioedema udruženog sa edemom larinksa ili jezika. Pacijenti sa otokom jezika, glotisa ili grkljana mogu doživeti opstrukciju disajnih puteva, posebno oni koji su imali operaciju na disajnim putevima. U ovim slučajevima urgentnu terapiju treba dati odmah. Ovo može uključiti primenu adrenalina i/ili održavanje prohodnosti disajnih puteva. Pacijenti moraju biti pod pažljivim nadzorom lekara do kompletnog i održivog povlačenja simptoma.

Intestinalni angioedem

Intestinalni angioedem je retko zabeležen kod pacijenata koji se leče ACE inhibitorima. Ovi pacijenti su se javljali sa bolom u abdomenu (sa ili bez mučnine ili povraćanja); u nekim slučajevima nije bilo angioedema lica u istoriji bolesti, a vrednosti C-1 esteraze su bile normalne. Angioedem je dijagnostikovao postupcima kao što su CT ili ultrazvuk abdomena ili tokom hirurške intervencije, a simptomi su se povlačili nakon prekida primene ACE inhibitora. Intestinalni angioedem treba uključiti u diferencijalnu dijagnozu kod pacijenata koji koriste ACE inhibitore, koji se jave sa bolom u abdomenu.

Hepatička insuficijencija

Veoma retko, primena ACE inhibitora je povezivana sa sindromom koji počinje sa holestatskom žuticom ili hepatitisom i progredira do fulminantne nekroze i (ponekad) smrti. Mehanizam ovog sindroma još uvek nije razjašnjen. Pacijenti na terapiji fosinopril-natrijumom kod kojih se javila žutica ili značajno povećanje hepatičkih enzima treba da prekinu terapiju fosinopril-natrijumom i budu odgovarajuće praćeni.

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre može da dođe do povećanja koncentracije fosinopril-natrijuma u plazmi. U jednoj studiji sprovedenoj kod pacijenata sa alkoholnom ili bilijarnom cirozom, ukupni klirens fosinoprilata bio je smanjen i vrednost PIK približno udvostručena.

Hiperkalemija

Porast kalijuma u serumu zabeležen je kod pojedinih pacijenata lečenih ACE inhibitorima, uključujući i fosinopril-natrijum. Rizik za razvoj hiperkalemije postoji kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom, dijabetes melitusom, i onih koji istovremeno primaju diuretike koji štede kalijum, suplemente kalijuma, zamene za so koje sadrže kalijum, ili druge lekove čija je primena povezana sa povećanjem koncentracije kalijuma u serumu (npr. heparin).

Neutropenija/ Agranulocitoza

U retkim slučajevima, tokom terapije ACE inhibitorima opisana je reverzibilna pojava agranulocitoze i depresije koštane srži. Pojava je češća kod pacijenata sa oštećenjem bubrega, a posebno ako boluju od kolagene vaskularne bolesti, kao što su sistemski eritemski lupus ili sklerodermija. Kod ovih pacijenata potrebno je praćenje broja belih krvnih zrnaca.

Hirurška intervencija/ Anestezija

ACE inhibitori mogu da pojačaju hipotenzivni efekat anestetika i analgetika. Ukoliko dođe do razvoja hipotenzije kod pacijenata koji su podvrgnuti hirurškom zahvatu/anesteziji i istovremeno primaju ACE inhibitore, ona se obično može korigovati intravenskim davanjem tečnosti.

Upotreba u pedijatrijskoj populaciji

Bezbednost i efikasnost primene kod dece nije utvrđena.

Upotreba u gerijatrijskoj populaciji

Među pacijentima koji su dobijali fosinopril-natrijum u kliničkim studijama, generalno nisu zabeležene razlike u bezbednosti i efikasnosti između starijih pacijenata (starosti 65 godina i više) i mlađih pacijenata; međutim, veća osetljivost nekih starijih osoba se ne može isključiti.

MERE OPREZA:

Kašalj

Pri upotrebi ACE inhibitora zabeležen je kašalj. Karakteristično, kašalj je neproduktivan, uporan i prestaje nakon prekida terapije. Kašalj indukovao ACE inhibitorima treba uzeti u obzir pri diferencijalnoj dijagnostici kašlja.

Pacijenti sa dijabetesom

Tokom prvog meseca terapije ACE inhibitorima pacijentima sa dijabetesom, koji su lečeni oralnim antidijabeticima ili insulinom, treba pažljivo kontrolisati glikemiju (videti odeljak 4.5).

Procena renalne funkcije pre započinjanja terapije:

Procena stanja pacijenta sa hipertenzijom treba da uključi i procenu renalne funkcije pre započinjanja terapije ili tokom terapije ako se ukaže potreba.

Dijaliza

Videti odeljak 4.2. u vezi primene fosinopril-natrijuma kod pacijenata na hemodijalizi ili peritonealnoj dijalizi.

Stenoza aorte, mitralna stenoza i hipertrofična kardiomiopatija

Kod težih oblika ovih bolesti kada pacijenti imaju fiksni minutni volumen srca, fosinopril-natrijum može da izazove veliki pad krvnog pritiska, jer ne može doći do kompenzatornog odgovora na smanjenje perifernog otpora, povećanjem minutnog volumena srca.

Etnički faktori

ACE inhibitori češće izazivaju angioedeme kod pacijenata crne rase nego kod pacijenata drugih rasa. Kada se fosinopril-natrijum daje kao monoterapija u hipertenziji, kod pacijenata afro-karipskog porekla može doći do smanjenog terapijskog odgovora.

Trudnoća

Terapija ACE inhibitorima se ne sme započinjati tokom trudnoće. Osima ako se nastavak terapije ACE inhibitorima ne smatra neophodnim, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba da pređu na alternativne antihipertenzive koji imaju ustanovljen bezbednosni profil u trudnoći. Kada se ustanovi trudnoća terapija ACE inhibitorima se mora odmah prekinuti i ukoliko se smatra za shodno započeti alternativnu terapiju (videti odeljke 4.3 i 4.6).

Fetalni/neonatalni morbiditet i mortalitet

Kada se koriste tokom trudnoće, ACE inhibitori mogu da dovedu do oštećenja ili čak smrti fetusa u razvoju.

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primena ACE-inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjenja bubrežne funkcije (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju). Dvostruka blokada RAAS kombinovanom upotrebom ACE-inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena se zato ne preporučuje (videti odeljke 4.5 i 5.1).

Ukoliko se smatra da je terapija dvostrukom blokadom RAAS apsolutno neophodna, treba je primenjivati isključivo pod nadzorom specijaliste i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska. ACE-inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora ne bi trebalo istovremeno da uzimaju pacijenti sa dijabetesnom nefropatijom.

Fosinopril-Teva tablete sadrže laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Antacidi

Istovremena primena antacida (npr. aluminijum-hidroksid, magnezijum-hidroksid i simetikon) može umanjiti resorpciju fosinopril-natrijuma. Zbog toga antacide i lek Fosinopril-Teva treba uzimati u vremenskom razmaku od najmanje dva sata.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL)

Istovremena primena fosinoprila i NSAIL (uključujući i acetilsalicilnu kiselinu u dozi većoj od 3 g dnevno) može uticati na antihipertenzivni efekat fosinopril-natrijuma. Međutim, istovremena primena fosinoprila i NSAIL (uključujući i acetilsalicilnu kiselinu) nije povezana sa povećanjem broja klinički značajnih neželjenih reakcija. Kao i kod drugih ACE inhibitora i fosinopril-natrijum kod nekih pacijenata sa kompromitovanom funkcijom bubrega može dovesti do daljeg pogoršanja bubrežne funkcije kada se uzima istovremeno sa NSAIL.

Litijum

Povećanje koncentracije litijuma i toksičnost prijavljeni su tokom istovremene primene litijuma sa ACE-inhibitorima. Fosinopril-natrijum i litijum treba oprezno davati istovremeno i preporučuje se često praćenje koncentracije litijuma i serumu.

Inhibitori endogene sinteze prostaglandina

Zabeleženo je da indometacin može da smanji antihipertenzivno dejstvo ACE inhibitora, posebno u slučajevima hipertenzije sa niskim koncentracijama renina. Drugi nesteroidni antiinflamatorni lekovi npr. acetilsalicilna kiselina (aspirin) mogu da imaju slično dejstvo.

Diuretici

Kod pacijenata koji dobijaju diuretike a posebno kod onih kod kojih je terapija diureticima nedavno uvedena, kao i onih na strogoj restrikciji soli u ishrani ili na dijalizi, može ponekad da dođe do naglog smanjenja krvnog pritiska, obično tokom prvog sata nakon uzimanja inicijalne doze fosinopril-natrijuma.

Ostali antihipertenzivi

Kombinacija sa drugim antihipertenzivima, kao što su beta-blokatori, metildopa, kalcijumski antagonisti i diuretici, može povećati antihipertenzivni efekat.

Imunosupresivi

Istovremena upotreba fosinopril-natrijuma sa imunosupresivima (npr. azatioprin) može da poveća rizik od nastanka leukopenije.

Kombinacije koje se ne preporučuju:

Preparati kalijuma i diuretici koji štede kalijum

Fosinopril-natrijum može ublažiti gubitak kalijuma koji prati primenu tiazidnih diuretika. Međutim, primena diuretika koji štede kalijum (spironolakton, amilorid ili triamteren), ili suplemenata kalijuma, može povećati rizik od razvoja hiperkalemije. Zbog toga u slučaju da je indikovana njihova istovremena primena, potreban je oprez i često kontrolisanje koncentracije kalijuma u serumu pacijenata.

Podaci iz kliničkih studija su pokazali da je dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) kombinovanom upotrebom ACE-inhibitora, blokatora receptora angiotenzin II ili aliskirena udružena sa većom učestalošću neželjenih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena funkcija bubrega (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju) u poređenju sa primenom jednog leka koji deluje na RAAS (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

Ostali lekovi:

Antidiijabetici

Epidemiološkim studijama je pokazano da istovremena upotreba ACE inhibitora sa antidiijabeticima (insulin, oralni hipoglikemici) može dovesti do pojačavanja dejstva ovih lekova na smanjenje nivoa šećera u krvi sa rizikom od nastanka hipoglikemije. Ovaj fenomen se najčešće dešava u toku prvih nedelja kombinovane terapije kao i kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega.

U farmakokinetičkim studijama sa nifedipinom, propranololom, cimetidinom, metoklopramidom i propantelinom, bioraspoloživost fosinoprilata je bila nepromenjena tokom istovremene primene fosinopril-natrijuma sa bilo kojim od ovih lekova.

Prilikom istovremene primene fosinopril-natrijuma sa paracetamolom, antihistaminicima, lekovima za sniženje lipida ili estrogenom, nije bilo klinički značajnih neželjenih događaja.

Laboratorijske interakcije

Fosinopril može da izazove pojavu lažno niskih koncentracija digoksina u serumu ukoliko se one određuju metodom apsorpcije na aktivnom uglju. Zbog toga treba koristiti druge setove koji koriste kolone obložene antitelima. Terapiju fosinopril-natrijumom treba prekinuti na nekoliko dana pre obavljanja testova za paratiroidnu funkciju.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Upotreba ACE inhibitora se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće (videti odeljak 4.4). Upotreba ACE inhibitora je kontraindikovana tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Epidemiološki dokazi vezani za rizik od teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tokom prvog tromesečja trudnoće nisu ubedljivi; međutim, ne može se isključiti malo povećanje rizika. Osim u slučajevima kada se smatra da je nastavak terapije ACE inhibitorima suštinski važan, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti na alternativne antihipertenzivne terapije sa ustanovljenim bezbednosnim profilom za primenu tokom trudnoće.

Kada se trudnoća utvrdi, terapiju ACE inhibitorima treba momentalno prekinuti i ukoliko je potrebno treba započeti alternativnu terapiju.

Poznato je da izlaganje ACE inhibitorima tokom drugog i trećeg tromesečja dovodi do humane fetotoksičnosti (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, odložena osifikacija lobanje) i neonatalne toksičnosti (bubrežna insuficijencija, hipotenzija, hiperkalemija) (videti odeljak 5.3) Ukoliko do izlaganja ACE inhibitorima dođe od drugog tromesečja trudnoće, preporučuje se da se ultrazvučnim pregledom provere bubrežna funkcija i lobanja. Novorođenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore treba pažljivo posmatrati zbog moguće pojave hipotenzije (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Dojenje

Zbog veoma ograničenih informacija o upotrebi fosinopril-natrijuma tokom dojenja, fosinopril-natrijum se ne preporučuje i treba uvesti alternativne vidove terapije sa bolje ustanovljenim bezbednosnim profilom tokom dojenja, posebno tokom dojenja novorođenčeta ili prevremeno rođenog odojčeta.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Iako se ne očekuje da fosinopril-natrijum direktno utiče na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama, treba uzeti u obzir da tokom primene ovog leka može doći do pojave ošamućenosti, vrtoglavice i hipotenzije. Pacijent pre započinjanja navedenih aktivnosti mora proveriti da li lek Fosinopril-Teva kod njega dovodi do ovih neželjenih dejstava.

4.8. Neželjena dejstva

Kod pacijenata lečenih fosinopril-natrijumom neželjena dejstva su uglavnom blaga i prolazna.

Veoma često: $\geq 1/10$
Često: $\geq 1/100$ i $< 1/10$
Povremeno: $\geq 1/1000$ i $< 1/100$
Retko: $\geq 1/10000$ i $< 1/1000$
Veoma retko: $< 1/10000$ uključujući izolovane slučajeve
Nepoznata učestalost: ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka.

Infekcije i infestacije

Često: Infekcija gornjeg respiratornog trakta, faringitis, rinitis, virusna infekcija
 Nepoznato: Pneumonija, laringitis, sinuzitis, traheobronhitis

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Nepoznato: Eozinofilija, leukopenija, limfadenopatija, neutropenija

Poremećaji metabolizma i ishrane

Nepoznato: Smanjen apetit, poremećaj apetita, oscilacije telesne mase, giht, hiperkalemija

Psihijatrijski poremećaji

Često: Promenjeno raspoloženje, poremećaj spavanja
 Nepoznato: Depresija, abnormalno ponašanje, stanje konfuzije

Poremećaji nervnog sistema

Često: Vrtoglavica, glavobolja, parestezija
 Povremeno: Sinkopa
 Nepoznato: Cerebralni infarkt, prolazni ishemijski atak, cerebrovaskularni akcident, tremor, poremećaj ravnoteže, oslabljena memorija, somnolencija

Poremećaji oka

Često: Poremećaji oka, poremećaji vida

Poremećaji uha i labirinta

Nepoznato: Bol u uhu, tinitus, vertigo

Kardiološki poremećaji

Često: Aritmija, palpitacije, angina pectoris

Nepoznato: Tahikardija, kardiorespiratorni zastoj, infarkt miokarda, zastoj srca, poremećaji sprovođenja

Vaskularni poremećaji

Često: Hipotenzija, ortostatska hipotenzija

Povremeno: Šok

Nepoznato: Crvenilo praćeno osećajem vrućine, hipertenzivna kriza, hemoragija, periferna vaskularna bolest, hipertenzija

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Često: Kašalj, poremećaj sinusa

Nepoznato: Dispneja, bronhospazam, kongestija pluća, disfonija, epistaksa, sinuzitis, pleuritičan bol

Gastrointestinalni poremećaji

Često: Mučnina, povraćanje, dijareja, bol u abdomenu, dispepsija, poremećaji na nivou usne duplje, distenzija abdomena, disgeuzija

Nepoznato: Pankreatitis, otok jezika, disfagija, konstipacija, suva usta, flatulencija,

Hepatobilijarni poremećaji

Nepoznato: Hepatitis

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: Osip

Povremeno: Angioedem

Nepoznato: Hiperhidroza, ekhimoza, pruritus, dermatitis, urtikarija

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Često: Mišićno-skeletni bol, mialgija

Nepoznato: Mišićna slabost, artritis

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Često: Poremećaj mokrenja

Nepoznato: Bubrežna insuficijencija

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Često: Seksualna disfunkcija

Nepoznato: Poremećaj prostate

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Često: Umor, bol u grudima, edem, astenija

Nepoznato: Periferni edem, pireksija praćena bolom

Ispitivanja

Nepoznato: Povećana telesna masa, poremećaj rezultata testova funkcije jetre.

Tokom kliničkih studija sa fosinopril-natrijumom, incidenca neželjenih reakcija nije se razlikovala između starijih (starosti preko 65 godina) i mlađih pacijenata.

Hipotenzija ili sinkopa bile su razlog za prekid terapije kod 0,3% pacijenata.

Kompleks simptoma koji su obuhvatali kašalj, bronhospazam i eozinofiliju je zabeležen kod dva pacijenta lečenih fosinopril-natrijumom.

Podaci o bezbednosti primene fosinopril-natrijuma kod pedijatrijske populacije su još uvek ograničeni, i ispitivana je samo kratkotrajna izloženost leku. U randomizovanoj kliničkoj studiji, tokom duplo slepe faze ispitivanja u trajanju od 4 nedelje, u kojoj je učestvovalo 253 dece i adolescenata starosti od 6 do 16 godina, zabeležene su sledeće neželjene reakcije: glavobolja (13,9%), hipotenzija (4,8%), kašalj (3,6%), hiperkalijemija (3,6%), povišene vrednosti serumskog kreatinina (9,2%) i povišene vrednosti serumske kreatinin kinaze (2,9%). Za razliku od odraslih, u ovom ispitivanju su prijavljene povišene vrednosti kreatin kinaze (čak i prolazno i bez kliničkih simptoma). Dugotrajni efekti fosinopril-natrijuma na rast, pubertet i opšti razvoj nisu ispitivani.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Simptomi predoziranja mogu uključiti tešku hipotenziju, elektrolitni disbalans i insuficijenciju bubrega. Nakon predoziranja, pacijent treba da bude pod pažljivim nadzorom. Terapijske mere zavise od prirode i ozbiljnosti simptoma. Treba primeniti mere koje sprečavaju resorpciju i koje ubrzavaju eliminaciju leka. Ukoliko se javi teška hipotenzija pacijenta treba postaviti u „šok“ položaj i brzo mu se mora dati infuzija fiziološkog rastvora. Treba razmotriti terapiju angiotenzinom II (ukoliko je dostupno). Upotrebu visoko propustljivih poliakrilonitrilnih dijaliznih membrana treba izbegavati. Potrebno je redovno pratiti vrednosti serumskih elektrolita i kreatinina.

Terapija

- A. **AKTIVNI UGALJ:** Pripremiti suspenziju (240 mL vode i 30 g uglja). Uobičajena doza: 25-100 g za odrasle/adolescente, 25-50 g za decu (1-12 godina), 1g/kg telesne mase za decu mlađu od 1 godine.
- B. **HIPOTENZIJA:** dati infuzijom 10-20 mL/kg izotoničnog rastvora u *Trendelenburg* poziciji. Kod perzistentne hipotenzije treba dati dopamin (5-20 mikrograma/kg/min) ili noradrenalin (norepinefrin) 0,1-0,2 mikrograma/kg/min, i titrirati do željenog odgovora.
 - 1. Angiotenzin infuzija u dozama od 8,5-18 mikrograma/min se pokazala efikasnom u reverziji hipotenzije kod pacijenata koji nisu reagovali na primenu drugih infuzija (nadoknada volumena), primena presornih supstanci).
 - 2. Nalokson je takođe pokazao efikasnost kod nekih pacijenata sa hipotenzijom.
- C. **ANGIOEDEM:** primeniti antihistaminike i kortikosteroide. Potrebno je pažljivo pratiti disanje i primeniti kiseonik.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE), monokomponentni

ATC šifra: C09AA09

Mehanizam dejstva

Fosinopril-natrijum je estar, prolek dugodelujućeg ACE inhibitora, fosinoprilata. Nakon oralne primene fosinopril-natrijum se brzo i u potpunosti metaboliše do aktivnog metabolita, fosinoprilata. Fosinopril-natrijum sadrži fosfinatnu grupu koja se specifično vezuje za aktivno mesto angiotenzin konvertujućeg enzima, sprečavajući prevođenje angiotenzina I u angiotenzin II. Rezultat smanjenja nivoa angiotenzina II je smanjenje vazokonstrikcije i smanjenje lučenja aldosterona, što može dovesti do blagog porasta koncentracije kalijuma u serumu i gubitka natrijuma i tečnosti.

ACE inhibitori takođe sprečavaju degradaciju moćnog vazodilatatora bradikinina, što doprinosi antihipertenzivnom efektu; fosinopril-natrijum ima terapijsko delovanje kod hipertenzivnih pacijenata sa niskim nivoom renina.

Pretpostavlja se da kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom fosinopril-natrijum ima povoljan efekat, uglavnom, na osnovu supresije renin-angiotenzin-aldosteron sistema; ACE inhibitori dovode do smanjenja prethodnog i naknadnog opterećenja srca.

Početak antihipertenzivnog dejstva nastaje u roku od jednog sata nakon uzimanja pojedinačne doze, a maksimalni efekat se postiže nakon 3 do 6 sati. Primenom uobičajene dnevne doze antihipertenzivni efekat traje 24 sata.

Farmakodinamika

Primena fosinopрила kod pacijenata sa hipertenzijom dovodi do smanjenja krvnog pritiska (i u ležećem i u stojećem položaju).

Ortostatska hipotenzija i tahikardija su retke, ali se mogu pojaviti kod pacijenata sa smanjenom količinom soli ili hipovolemijom. Smanjenje krvnog pritiska može da bude progresivno i može biti potrebno nekoliko nedelja terapije da bi se postigao maksimalni terapijski efekat.

Fosinopril-natrijum i tiazidni diuretici imaju aditivan efekat.

Kod srčane insuficijencije, fosinopril-natrijum poboljšava simptome i toleranciju fizičkog napora, umanjuje ozbiljnost srčane insuficijencije i smanjuje učestalost hospitalizacija usled srčane insuficijencije.

U dva velika, randomizovana, kontrolisana klinička istraživanja (ONTARGET (*ON*going *T*elmisartan *A*lone and in combination with Ramipril *G*lobal endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs NEPHRO*pathy *iN* Diabetes)) ispitivana je kombinovana primena ACE-inhibitora i blokatora receptora za angiotenzin II.

Studija ONTARGET je sprovedena na pacijentima sa istorijom kardiovaskularne ili cerebrovaskularne bolesti ili dijabetes melitusom tip 2 udruženim sa oštećenjem ciljnih organa.

Studija VA NEPHRON-D je sprovedena na pacijentima sa dijabetes melitusom tip 2 i dijabetesnom nefropatijom.

Ovim studijama pokazano je da sa kombinacijom ACE-inhibitor+blokator receptora za angiotenzin II, nisu postignuti značajni korisni efekti vezano za renalnu i/ili kardiovaskularnu funkciju i mortalitet, a s druge strane, uočen je povećan rizik od pojave hiperkalijemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije, u poređenju sa monoterapijom pomenutim lekovima. Ovi rezultati su relevantni i za druge ACE-inhibitore i angiotenzin II blokatore s obzirom na sličan farmakodinamski profil ovih lekova.

Prema tome, ACE-inhibitore i blokatore receptora za angiotenzin II ne treba koristiti istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

Studija ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je sprovedena sa ciljem da se ispita korist od davanja aliskirena standardnoj terapiji sa ACE-inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i hroničnim oboljenjem bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili i jednim i drugim oboljenjem.

Studija je brzo prekinuta jer je uočen povećan rizik od neželjenih događaja. Smrtnost usled kardiovaskularnih događaja i moždani udar bili su češći u aliskiren grupi u odnosu na placebo, i neželjeni događaji i značajni ozbiljni neželjeni događaji (hiperkalijemija, hipotenzija i renalna disfunkcija) su takođe češće prijavljivani u aliskiren grupi u odnosu na placebo.

Pedijatrijska populacija

Smanjenje krvnog pritiska primenom niskih (0,1 mg/kg), srednjih (0,3 mg/kg) i visokih (0,6 mg/kg) ciljnih doza fosinopril-natrijuma jednom dnevno je proučavano u randomizovanoj, duplo slepoj kliničkoj studiji, u

kojoj je učestvovalo 252 dece i adolescenata između 6 i 16 godina sa hipertenzijom ili visokim-normalnim krvnim pritiskom. Po završetku četvoronedeljne terapije, srednja vrednost smanjenja sistolnog krvnog pritiska u odnosu na početnu vrednost bila je slična kod primene niskih, srednjih i visokih doza fosinopril-natrijuma. Nije dokazan dozno zavisian odgovor primenom ove tri doze. Optimalna doza kod dece bilo kog uzrasta nije utvrđena. Nisu dostupne jačine leka odgovarajuće za primenu kod dece telesne mase ispod 50 kg.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon oralne primene, prosečan stepen resorpcije fosinopril-natrijuma je 30% do 40%. Na resorpciju fosinopril-natrijuma ne utiče prisustvo hrane u gastrointestinalnom traktu, međutim, brzina resorpcije može biti smanjena.

Maksimalna koncentracija (C_{max}) se postiže za oko 3 sata i ne zavisi od primenjene doze fosinoprila.

Nakon ponovljenih ili pojedinačnih doza farmakokinetički parametri (C_{max}, PIK) su direktno proporcionalni unetoj dozi fosinopril-natrijuma.

Distribucija

Fosinoprilat se u visokom stepenu vezuje za proteine plazme (> 95%), ali se neznatno vezuje za ćelijske komponente krvi.

Eliminacija

Nakon intravenske primene fosinopril-natrijum se eliminiše i putem jetre i putem bubrega. Kod pacijenata sa hipertenzijom, sa normalnom funkcijom jetre i bubrega, koji su primili ponovljene doze fosinopril-natrijuma, poluvreme eliminacije fosinoprilata iznosi 11,5 sati. Kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom poluvreme eliminacije fosinoprilata iznosi 14 sati.

Ostale posebne grupe pacijenata

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina < 80 mL/min/ 1,73 m²), ukupni klirens fosinoprilata je približno jednak polovini klirensa zabeleženog kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega, dok nije zabeležena značajna promena u resorpciji, bioraspoloživosti i vezivanju za proteine plazme. Klirens fosinoprilata ne varira u odnosu na stepen insuficijencije bubrega; smanjenje eliminacije putem bubrega se kompenzuje povećanjem eliminacije hepato-bilijarnim putem. Neznatno povećanje vrednosti PIK (manje od dvostrukih normalnih vrednosti) je zabeleženo kod pacijenata sa različitim stepenom insuficijencije bubrega, uključujući terminalnu insuficijenciju bubrega (klirens kreatinina < 10 mL/min/ 1,73 m²).

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Kod pacijenata sa insuficijencijom jetre (alkoholizam ili bilijarna ciroza), hidroliza fosinopril-natrijuma se neznatno smanjuje, iako stepen hidrolize može biti smanjen; ukupni klirens fosinoprilata je skoro jednak polovini klirensa zabeleženog kod pacijenata sa normalnom funkcijom jetre.

Pedijatrijska populacija

Ograničeni farmakokinetički podaci o primeni kod dece i adolescenata su dobijeni u farmakokinetičkoj studiji primenom pojedinačne doze kod devetnaestoro dece sa hipertenzijom uzrasta od 6 do 16 godina koja su primala 0,3 mg/kg rastvora fosinopril-natrijuma.

Cilj je bio da se pokaže da su vrednosti PIK i C_{max} fosinoprilata (aktivnog oblika fosinoprila) kod pedijatrijske populacije uzrasta 6-16 godina, bile slične onima kod odraslih koji su primali rastvor sa 20 mg fosinopril-natrijuma.

Terminalno poluvreme eliminacije fosinoprilata bilo je 11-13 sati i bilo je približno isto u svim fazama ispitivanja.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Ispitivanja na životinjama pokazala su da je profil toksičnosti odraz pojačanih farmakoloških efekata fosinopril-natrijuma. Nije bilo dokaza o karcinogenosti u studijama sprovedenim na glodarima niti dokaza o mutagenom potencijalu u sprovedenim *in vitro* ili *in vivo* ispitivanjima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Fosinopril-Teva, 10 mg:

Laktoza, bezvodna;
Povidon K30;
Krospovidon;
Celuloza, mikrokristalna;
Natrijum-laurilsulfat;
Gliceril-dibehenat.

Fosinopril-Teva, 20 mg:

Laktoza, bezvodna;
Povidon K30;
Krospovidon;
Celuloza, mikrokristalna;
Natrijum-laurilsulfat;
Gliceril-dibehenat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Fosinopril-Teva, 10 mg:
18 meseci.

Fosinopril-Teva, 20 mg:
2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Fosinopril-Teva, 10 mg i Fosinopril-Teva, 20mg:

Unutrašnje pakovanje je transparentni PVC/PVdC-aluminijumski blister koji sadrži 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

TEVA SERBIA D.O.O. BEOGRAD
Makenzijeve 24, Beograd – Vračar

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Fosinopril-Teva, 30 x 10 mg: 515-01-01804-16-001

Fosinopril-Teva, 30 x 20 mg: 515-01-04602-15-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Fosinopril-Teva, 30 x 10 mg: 20.10.2011.

Fosinopril-Teva, 30 x 20 mg: 06.04.2011.

Datum poslednje obnove dozvole:

Fosinopril-Teva, 30 x 10 mg: 21.12.2016.

Fosinopril-Teva, 30 x 20 mg: 21.12.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar 2016.