

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1.0 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fosinopril Mylan Generics 10 mg compresse

Fosinopril Mylan Generics 20 mg compresse

2.0 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 10 mg di fosinopril sale sodico.

Una compressa contiene 20 mg di fosinopril sale sodico

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3.0 FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse da 10 mg: bianche, biancastre, di forma rettangolare con "G" - linea di frattura - "G" su di un lato e "FS" - linea di frattura - "10" sull'altro.

Compresse da 20 mg: bianche, biancastre, di forma rettangolare con "G" - linea di frattura - "G" su di un lato e "FS" - linea di frattura - "20" sull'altro.

4.0 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione.

Trattamento dell'insufficienza cardiaca.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il fosinopril sodico deve essere somministrato per via orale in una singola dose giornaliera. Come tutti gli altri medicinali somministrati una volta al giorno, deve essere assunto all'incirca alla stessa ora ogni giorno. L'assorbimento del fosinopril sodico non è influenzato dal cibo. Le compresse devono essere ingerite con un bicchiere d'acqua, approssimativamente alla stessa ora ogni giorno.

La dose iniziale usuale di 10 mg non è stata studiata in pazienti con grave insufficienza cardiaca con NYHA IV ed in pazienti di oltre 75 anni trattati per l'insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

In pazienti con particolare rischio di ipotensione (a causa dell'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego"), quali i pazienti con grave insufficienza cardiaca con NYHA IV, i pazienti oltre i 75 anni trattati per insufficienza cardiaca, i pazienti con grave compromissione renale e/o epatica ed i pazienti trattati con diuretici, si raccomanda tuttavia di iniziare il trattamento con una dose ridotta (5 mg).

La dose deve essere adattata individualmente secondo il profilo del paziente e la risposta pressoria (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

Ipertensione

Fosinopril sodico può essere usato in monoterapia o in combinazione con altre classi di medicinali antipertensivi.

Pazienti ipertesi non trattati con diuretici

Dose iniziale

La dose iniziale raccomandata è di 10 mg una volta al giorno. I pazienti con sistema renina-angiotensina-aldosterone fortemente attivato (in particolare con ipertensione reno-vascolare, deplezione salina o della volemia, scompenso cardiaco o grave ipertensione) possono presentare un'eccessiva caduta della pressione sanguigna dopo la dose iniziale. L'inizio della terapia deve avvenire sotto controllo medico.

Dose di mantenimento

La dose giornaliera è di 10 mg fino ad un massimo di 40 mg in un'unica somministrazione. In generale se l'effetto terapeutico desiderato non viene raggiunto in un periodo di 3 o 4 settimane con un determinato livello di dose, la dose deve essere ulteriormente aumentata.

Pazienti ipertesi trattati con concomitante terapia diuretica.

Ipotensione sintomatica può comparire dopo l'inizio della terapia con fosinopril sodico. Questo è più probabile in pazienti in trattamento concomitante con diuretici, particolarmente in pazienti con insufficienza cardiaca, pazienti anziani (> 75 anni) e pazienti con disfunzioni renali. Si raccomanda pertanto cautela, poiché questi pazienti possono avere deplezione salina e/o riduzione della volemia. Se possibile, il diuretico deve essere interrotto 2 o 3 giorni prima dell'inizio della terapia con fosinopril sodico. Nei pazienti ipertesi in cui il diuretico non può essere interrotto, la terapia con fosinopril sodico deve iniziare con la dose di 5 mg. La funzionalità renale e la potassiemia devono essere monitorate. Il successivo dosaggio del fosinopril sodico deve essere aggiustato secondo la risposta pressoria. Se richiesto, la terapia diuretica può essere ripresa (vedere paragrafi 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego" e 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione"). Quando si inizia il trattamento in un paziente che già prende diuretici, si raccomanda che il trattamento con fosinopril sodico inizi sotto supervisione medica, per parecchie ore e fino a che la pressione sanguigna si sia stabilizzata.

Insufficienza cardiaca

In pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica e ritenzione idrica, il Fosinopril sodico deve essere usato come terapia aggiuntiva ai diuretici e quando appropriato alla digitale. La dose iniziale raccomandata è di 10 mg una volta al giorno, da somministrarsi sotto attenta supervisione medica. Questa dose iniziale di 10 mg non è stata studiata in pazienti con grave insufficienza cardiaca con NYHA IV e/o di oltre 75 anni (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego"). Se la dose iniziale è ben tollerata, deve essere incrementata fino a 40 mg una volta al giorno, sulla base della risposta clinica. La comparsa di ipotensione dopo la dose iniziale non preclude un attento aggiustamento della dose di fosinopril sodico per un'efficace trattamento dell'ipertensione.

Nei pazienti ad alto rischio di ipotensione sintomatica, ad es. pazienti con deplezione salina con o senza iposodiemia, pazienti con ipovolemia o pazienti che hanno ricevuto un'intensa terapia diuretica, si devono correggere queste condizioni, se possibile, prima della terapia con fosinopril sodico.

Il medico può decidere di dare una dose iniziale di 5 mg per valutare l'effetto ipotensivo in pazienti ad alto rischio. La dose deve essere successivamente aggiustata fino a raggiungere una risposta ottimale.

La funzionalità renale ed il potassio sierico devono essere monitorati (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

Pazienti con insufficienza renale

Si raccomanda una dose iniziale di 10 mg/die, tuttavia si consiglia di prestare cautela nei pazienti con una velocità di filtrazione glomerulare < 10 ml/min.

Pazienti con alterata funzionalità epatica

Si raccomanda una dose iniziale di 10 mg/die, tuttavia si consiglia cautela. Benché la velocità dell'idrolisi possa essere rallentata, l'entità dell'idrolisi non è ridotta in modo apprezzabile in pazienti con compromissione epatica. In questo gruppo di pazienti vi è l'evidenza di una ridotta clearance epatica del fosinoprilato con un aumento compensatorio dell'escrezione renale.

Bambini ed adolescenti

L'uso in questo gruppo non è raccomandato. C'è una limitata esperienza clinica dell'uso di fosinopril in bambini ipertesi di età uguale o superiore ai 6 anni (vedere paragrafi 5.1, 5.2 e 4.8). Il dosaggio ottimale non è stato determinato in bambini di qualsiasi età. Non è disponibile un appropriato dosaggio in bambini di peso inferiore ai 50 kg.

Uso negli anziani

Nessuna riduzione della dose è necessaria in pazienti con funzionalità renale ed epatica clinicamente normali, poiché nessuna significativa differenza nei parametri farmacocinetici o nell'effetto antipertensivo è stata trovata rispetto ad individui più giovani. Tuttavia devono essere monitorati la funzionalità renale ed il potassio sierico, poiché possono comparire deterioramento della funzionalità renale ed iperpotassiemia.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al fosinopril sodico, ad altri ACE-inibitori o ad uno qualsiasi degli eccipienti,
- Anamnesi di angioedema associato a pregressa terapia con ACE-inibitori,
- Angioedema idiopatico o ereditario,
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego" e 4.6 "Gravidanza e allattamento"),
- Allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La dose iniziale usuale di 10 mg non è stata studiata in pazienti con grave insufficienza cardiaca con NYHA IV ed in pazienti di oltre 75 anni trattati per l'insufficienza cardiaca. E' atteso un aumentato rischio di importante ipotensione, iperpotassiemia e/o rapido aumento dei livelli di potassio quando l'inizio del trattamento con fosinopril si effettua usando la dose da 10 mg in pazienti con grave insufficienza cardiaca (NYHA IV) e/o in anziani ed in pazienti con disfunzioni renali trattati per l'insufficienza cardiaca o in pazienti ipertesi trattati con diuretici in associazione.

Ipotensione sintomatica

L'ipotensione sintomatica si osserva raramente in pazienti ipertesi non complicati. In pazienti ipertesi che ricevono fosinopril sodico la comparsa di ipotensione è più probabile se i pazienti hanno deplezione salina o ipovolemia causate, ad es. da terapia diuretica, restrizione di sale nella dieta, dialisi, diarrea o vomito o hanno grave ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafi 4.5 "Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione" e 4.8 "Effetti indesiderati"). In pazienti con insufficienza cardiaca con o senza insufficienza renale associata, è stata osservata ipotensione sintomatica. Ciò succede con maggiore probabilità nei pazienti con un più grave grado di insufficienza cardiaca, come nel caso dell'uso di alte dosi di diuretici dell'ansa, di iposodiemia o compromissione renale funzionale o in pazienti anziani. Nei pazienti con aumentato rischio di ipotensione sintomatica, l'inizio della terapia e l'aggiustamento della dose devono essere attentamente monitorati. La sicurezza di una dose iniziale di 10 mg non è stata studiata in pazienti con grave insufficienza cardiaca di grado NYHA IV. Simili considerazioni si applicano ai pazienti con malattia ischemica cardiaca o cerebrovascolare in cui un'eccessiva caduta della pressione può causare infarto del miocardio o un accidente cerebrovascolare. Se compare ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e se necessario deve ricevere un'infusione endovenosa di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%). Una risposta ipotensiva transitoria, non è una controindicazione ad ulteriori dosi che possono essere, di solito, somministrate senza difficoltà, una volta che la pressione sanguigna sia aumentata dopo espansione del volume.

In alcuni pazienti con insufficienza cardiaca che hanno pressione ridotta o normale, con fosinopril sodico può presentarsi un ulteriore abbassamento della pressione sistemica, questo effetto è precoce e non costituisce un motivo di interruzione del trattamento. Se l'ipotensione diviene sintomatica può essere necessaria una riduzione della dose o la sospensione del trattamento.

Stenosi aortica e della valvola mitrale/cardiomiopatia ipertrofica

Come con altri ACE-inibitori, il fosinopril sodico deve essere usato con cautela nei pazienti con stenosi della valvola mitralica ed ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro, come nella stenosi aortica o nella cardiomiopatia ipertrofica.

Compromissione della funzionalità renale

Nei casi di compromissione renale, la dose iniziale di fosinopril non deve essere aggiustata. Il monitoraggio periodico del potassio e della creatinina fa parte della normale assistenza medica a questi pazienti.

In pazienti con insufficienza cardiaca, l'ipotensione successiva all'inizio della terapia con ACE-inibitori può portare ad un'ulteriore compromissione della funzionalità renale. In questa situazione è stata riportata insufficienza renale acuta, di solito reversibile.

In alcuni pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o con stenosi dell'arteria in mono-rene, trattati con ACE-inibitori, sono stati osservati aumenti dell'urea ematica e della creatinina sierica, di solito reversibili dopo sospensione della terapia. Ciò è particolarmente probabile in pazienti con insufficienza renale. Se è presente anche ipertensione reno-vascolare vi è un aumentato rischio di grave ipotensione ed insufficienza renale. In questi pazienti il trattamento deve iniziare sotto attenta supervisione medica, con dosi basse ed accurato aggiustamento delle dosi. Poiché il trattamento con diuretici può essere un fattore che contribuisce a questa situazione, essi devono essere sospesi e la funzionalità renale deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia con fosinopril sodico.

Alcuni pazienti ipertesi senza apparente pre-esistente malattia vascolare renale, hanno sviluppato aumenti dell'urea e della creatinina sierica, di solito lievi e transitori, specialmente quando il fosinopril sodico è stato somministrato assieme ai diuretici. Ciò compare con maggior probabilità in pazienti con preesistente compromissione renale. Può essere richiesta una riduzione della dose e/o sospensione del diuretico e/o dell'ACE-inibitore.

Proteinuria

In pazienti con preesistente compromissione renale, in rari casi può comparire proteinuria. Nella proteinuria clinicamente rilevante (maggiore di 1 g/die), il fosinopril deve essere usato solo dopo una valutazione molto critica del rapporto rischio beneficio e con un regolare monitoraggio dei parametri clinici e di laboratorio.

Ipersensibilità/angioedema

Angioedema del viso, estremità, labbra, glottide e/o laringe è stato riportato raramente in pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso il fosinopril sodico e può comparire in ogni momento durante la terapia. In questi casi, fosinopril sodico deve essere interrotto prontamente e devono essere istituiti un appropriato monitoraggio e trattamento per assicurare una completa risoluzione dei sintomi prima della dimissione del paziente. Anche in quei casi dove è coinvolto solo l'ingrossamento della lingua, senza difficoltà respiratorie, i pazienti possono richiedere un'osservazione prolungata, poiché il trattamento con anti-istaminici e corticosteroidi può non essere sufficiente.

Molto raramente sono stati riportati casi fatali dovuti ad angioedema associato con edema della laringe o della lingua. I pazienti con coinvolgimento della lingua, glottide o laringe possono facilmente causare ostruzione delle vie respiratorie, specialmente nei pazienti con anamnesi di chirurgia respiratoria. In questi casi deve essere somministrata prontamente una terapia di emergenza. Questa può includere somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento della pervietà delle vie aeree. Il paziente deve essere tenuto sotto attenta supervisione medica fino a completa e persistente remissione dei sintomi.

Gli ACE-inibitori causano una maggior incidenza di angioedema nei pazienti di razza nera.

I pazienti con anamnesi di angioedema non correlato alla terapia con ACE-inibitore, possono avere un maggior rischio di angioedema durante la terapia con ACE-inibitori (vedere paragrafo 4.3 Controindicazioni).

Reazioni anafilattoidi in pazienti in emodialisi

Reazioni anafilattoidi sono state riportate in pazienti dializzati con membrane ad elevato flusso (es. AN69) in trattamento concomitante con ACE-inibitori. In questi pazienti si deve prendere in considerazione l'uso di tipi diversi di membrane da dialisi o di una differente classe di agenti anti-ipertensivi.

Reazioni anafilattoidi durante l'afesi con proteine a bassa densità (LDL)

Raramente, pazienti in trattamento con ACE-inibitori durante l'LDL aferesi con destrano solfato, hanno presentato reazioni anafilattoidi con rischio per la vita. Queste reazioni possono essere evitate sospendendo temporaneamente l'ACE-inibitore prima di ogni aferesi.

Desensibilizzazione

Pazienti che ricevono ACE-inibitori durante trattamenti di desensibilizzazione (es. al veleno di imenotteri) hanno presentato prolungate reazioni anafilattoidi. In questi pazienti, tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente gli ACE-inibitori ma sono ricomparse dopo aver usato inavvertitamente il prodotto medicinale.

Insufficienza epatica

Elevate concentrazioni plasmatiche di fosinopril possono comparire in pazienti con compromessa funzione epatica. Molto raramente, gli ACE-inibitori sono stati associati ad una sindrome che esordisce con ittero colestatico o epatite e progredisce verso una necrosi fulminante, talora con esito letale. Il meccanismo di tale quadro clinico non è conosciuto. Pazienti in trattamento con fosinopril sodico che evidenzino un marcato incremento degli enzimi epatici o ittero, devono interrompere il trattamento e ricevere un appropriato follow-up medico.

Neutropenia/agranulocitosi

Neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia ed anemia sono state riportate in pazienti trattati con ACE-inibitori. In pazienti con funzione renale normale e nessun altro fattore complicante, la neutropenia compare raramente. Neutropenia ed agranulocitosi sono reversibili dopo interruzione dell'ACE-inibitore. Fosinopril sodico deve essere usato con estrema cautela in pazienti con malattia vascolare del collagene, terapia immunosoppressiva, trattamento con allopurinolo o procainamide o una associazione di questi fattori complicanti, specialmente se vi è una pregressa compromissione della funzione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato gravi infezioni, che in pochi casi non hanno risposto ad una terapia antibiotica intensiva. Se si usa fosinopril sodico in questi pazienti si consiglia un periodico monitoraggio dei leucociti ed i pazienti devono essere istruiti a riferire ogni segno di infezione.

Razza

Come per gli altri ACE-inibitori, il fosinopril sodico può essere meno efficace nel diminuire la pressione sanguigna nei pazienti di razza negra che negli altri, probabilmente a causa di una maggior prevalenza di condizioni di ridotti livelli di renina nella popolazione ipertesa negra.

Tosse

Tosse è stata riportata con l'uso di ACE-inibitori. Tipicamente la tosse è non produttiva, persistente e si risolve dopo sospensione della terapia. La tosse da ACE-inibitori va considerata come parte della diagnosi differenziale della tosse.

Chirurgia/anestesia

In pazienti sottoposti a chirurgia maggiore o durante l'anestesia con agenti che producono ipotensione, il fosinopril sodico può bloccare la formazione di angiotensina II secondaria al rilascio

compensatorio di renina. Se compare ipotensione e viene considerata dovuta a questo meccanismo, può essere corretta mediante espansione della volemia.

Iperpotassiemia

Aumenti del potassio sierico sono stati osservati in alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso il fosinopril sodico. Tra i pazienti a rischio di sviluppare iperpotassiemia sono gli anziani, quelli con insufficienza renale, grave insufficienza cardiaca, diabete mellito o quelli che usano diuretici risparmiatori di potassio, supplementi di potassio o sale contenente sostituti del potassio o pazienti che assumono altri medicinali associati ad aumenti del potassio sierico (es. eparina). Se l'uso dei summenzionati prodotti è considerato necessario, si raccomanda un regolare monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione").

Pazienti diabetici

Nei pazienti diabetici trattati con insulina, il controllo glicemico deve essere attentamente monitorato durante il primo mese di trattamento con un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione").

Litio

L'associazione di litio e fosinopril è in generale non raccomandata.

Gravidanza ed allattamento

Il trattamento con ACE-inibitori non deve essere iniziato durante la gravidanza. A meno che il proseguimento della terapia con ACE-inibitori sia considerato essenziale, le pazienti che programmano una gravidanza devono scegliere un trattamento antipertensivo alternativo con un profilo di sicurezza stabilito per l'uso in gravidanza. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Diuretici

Quando un diuretico viene aggiunto alla terapia di un paziente che riceve il fosinopril, l'effetto anti-ipertensivo è di solito additivo.

I pazienti già in trattamento con diuretici e specialmente quelli in cui la terapia diuretica è stata iniziata recentemente, possono occasionalmente presentare un'eccessiva riduzione della pressione quando viene associato il fosinopril sodico. La possibilità di ipotensione sintomatica con fosinopril può essere minimizzata interrompendo il trattamento diuretico prima dell'inizio del trattamento con fosinopril (vedere paragrafi 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego" e 4.2 "Posologia e modo di somministrazione")

Supplementi di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, sali contenenti sostituti del potassio o altri prodotti medicinali associati con aumenti del potassio sierico (es. eparina) (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego" Iperpotassiemia)

Benché negli studi clinici il potassio sierico generalmente sia rimasto entro i limiti normali, l'iperpotassiemia è comparsa in alcuni pazienti. I fattori di rischio per lo sviluppo della iperpotassiemia comprendono: insufficienza renale, diabete mellito ed uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (es. spironolattone, triamterene o amiloride), sali contenenti sostituti del potassio o altri prodotti medicinali associati con aumenti del potassio sierico (es. eparina). L'uso di questi prodotti, particolarmente in pazienti con compromessa funzione renale, può portare ad un significativo aumento del potassio sierico.

Se il fosinopril sodico viene somministrato con un diuretico non risparmiatore di potassio, la iperpotassiemia indotta da diuretici può migliorare.

Litio

Aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio sono stati riportati durante la concomitante somministrazione di litio con ACE-inibitori. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare il rischio di tossicità da litio ed accresce la già aumentata tossicità del litio in associazione agli ACE-inibitori. L'uso di fosinopril sodico con il litio non è raccomandato, ma se l'associazione risulta necessaria deve essere condotto un attento monitoraggio dei livelli sierici del litio (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

Farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) incluso l'acido acetilsalicilico ≥ 3 g/die

La somministrazione cronica di FANS può ridurre l'effetto anti-ipertensivo di un ACE-inibitore. Sull'aumento del potassio sierico i FANS e gli ACE-inibitori esercitano un effetto additivo e possono dare luogo a deterioramento della funzione renale. Questi effetti sono di solito reversibili. Raramente può comparire insufficienza renale acuta, particolarmente in pazienti con funzione renale compromessa, quali gli anziani ed i soggetti disidratati.

Altri agenti anti-ipertensivi

L'associazione con altri agenti anti-ipertensivi quali beta bloccanti, metil-dopa, calcio antagonisti e diuretici può aumentare l'efficacia anti-ipertensiva.

L'uso concomitante con il gliceril-trinitrato ed altri nitrati, o vasodilatatori, può ulteriormente ridurre la pressione sanguigna.

Antidepressivi triciclici/Antipsicotici/Anestetici

L'uso concomitante di alcuni anestetici, antidepressivi triciclici ed antipsicotici con gli ACE-inibitori può causare un'ulteriore riduzione della pressione (vedere paragrafo 4.4)

Simpaticomimetici

I simpaticomimetici possono ridurre l'effetto anti-ipertensivo degli ACE-inibitori.

Antidiabetici

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE-inibitori ed antidiabetici (insulina, agenti ipoglicemizzanti orali) può causare un aumentato effetto ipoglicemizzante con rischio di ipoglicemia. Il fenomeno sembra essere più probabile durante le prime settimane di trattamento combinato in pazienti con compromissione renale.

Acido acetilsalicilico, trombolitici, beta-bloccanti, nitrati

Fosinopril sodico può essere usato in associazione con acido acetilsalicilico (a dosi cardiologiche), trombolitici, beta-bloccanti e/o nitrati.

Immunosoppressori, citostatici, corticosteroidi sistemici o procainamide, allopurinolo

La combinazione di fosinopril sodico con immunosoppressori e/o prodotti medicinali che possono causare leucopenia deve essere evitata.

Alcool

L'alcool aumenta l'effetto ipotensivo del fosinopril sodico

Antiacidi

Gli antiacidi (es. idrossido di alluminio, magnesio idrossido, simeticone) possono alterare l'assorbimento del fosinopril sodico e pertanto la somministrazione dei due prodotti medicinali deve essere separata da almeno 2 ore.

Interazioni di laboratorio

Il fosinopril sodico può causare misurazioni falsamente basse dei livelli di digossina sierica con test basati sul metodo di assorbimento su carbone (Kit RIA Digi-Taba per digossina). Si raccomanda di sospendere il trattamento con fosinopril sodico alcuni giorni prima di effettuare dei test sulle paratiroidi.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso degli ACE inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli ACE inibitori è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios in associazione con contratture degli arti, sviluppo polmonare ipoplastico e ritardo sviluppo intrauterino, ritardo nell'ossificazione del cranio), tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati essere monitorati per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di Fosinopril Mylan Generics durante l'allattamento, Fosinopril Mylan Generics non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o prematuri.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Fosinopril sodico ha un'influenza trascurabile o minima sulla capacità di guidare veicoli ed usare macchinari.

Benché non ci si aspetti un effetto diretto del fosinopril, reazioni avverse quali ipotensione, capogiri e vertigini possono interferire con la guida di veicoli o con l'uso di macchinari. Questo avviene specialmente all'inizio del trattamento, all'aumento delle dosi, al cambio da altre preparazioni e durante l'uso concomitante di alcool, a seconda della suscettibilità individuale.

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati durante il trattamento con fosinopril sodico o altri ACE-inibitori. Le reazioni avverse sono in genere lievi e transitorie.

Molto comuni:	≥ 1/10
Comuni:	≥ 1/100 e < 1/10
Non comuni:	≥ 1/1000 e < 1/100
Rari:	≥ 1/10 000 e < 1/1000
Molto rari:	< 1/10 000 inclusi casi isolati
Non noto (non possono essere valutati dai dati disponibili)	

Esami diagnostici

Comuni: aumenti della fosfatasi alcalina, bilirubina, LDH e transaminasi

Non comuni: aumento del peso, aumento dell'urea, della creatinina sierica, iperpotassiemia

Rari: aumento transitorio dell'emoglobina, iposodiemia

Patologie cardiache

Comuni: tachicardia

Non comuni: Angina pectoris, infarto del miocardio o accidente cerebrovascolare, palpitazioni, arresto cardiaco, disturbi del ritmo e della conduzione

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comuni: transitoria diminuzione dell'emoglobina e diminuzione dell'ematocrito

Rari: transitoria anemia, eosinofilia, leucopenia, linfadenopatia, neutropenia, trombocitopenia

Molto rari: Agranulocitosi

Patologie del sistema nervoso

Comuni: capogiri, cefalea

Non comuni: infarto cerebrale, parestesia, sonnolenza, ictus, sincope, alterazione del gusto, tremore, disturbi del sonno

Rari: disfasia, disturbi della memoria, disorientamento

Patologie dell'occhio

Non comuni: disturbi visivi

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comuni: dolore alle orecchie, tinnito, vertigini

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comuni: tosse

Non comuni: dispnea, rinite, sinusite, tracheobronchite

Rari: broncospasmo, epistassi, laringite/raucedine, polmonite, congestione polmonare

Patologie gastrointestinali

Comuni: Nausea, vomito, diarrea

Non comuni: stitichezza, secchezza delle fauci, flatulenza

Rari: lesioni orali, pancreatite, tumefazione della lingua, distensione addominale, disfagia

Molto rari: angioedema intestinale, (sub) ileo

Patologie renali ed urinarie

Non comuni: insufficienza renale, proteinuria

Rari: disturbi prostatici

Molto rari: insufficienza renale acuta

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comuni: Rash, angioedema, dermatite

Non comuni: iperidrosi, prurito, orticaria

Rari: ecchimosi

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comuni: mialgia

Rari: artrite

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comuni: diminuzione dell'appetito, gotta, iperpotassiemia

Patologie vascolari

Comuni: ipotensione, ipotensione ortostatica

Non comuni: ipertensione, shock, ischemica transitoria

Rari: vampate, emorragia, malattia vascolare periferica

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comuni: dolore toracico (non-cardiaco), debolezza

Non comuni: febbre, edema periferico, morte improvvisa, dolore toracico

Rari: debolezza di un'estremità

Patologie epatobiliari

Rari: epatite

Molto rari: insufficienza epatica

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comuni: disfunzioni sessuali

Disturbi psichiatrici

Non comuni: depressione, confusione

E' stato riportato un complesso di sintomi che può includere uno o più dei seguenti: febbre, vasculite, mialgia, artralgia/arterite, anticorpi anti-nucleo positivi, aumento della VES, eosinofilia e leucocitosi, rash, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche.

Negli studi clinici condotti con fosinopril sodico, l'incidenza degli effetti indesiderati non ha mostrato differenze tra anziani (più di 65 anni) e pazienti più giovani

I dati di sicurezza nella popolazione pediatrica che ricevono fosinopril sono ancora limitati, è stata valutata solo l'esposizione a breve termine. In uno studio clinico randomizzato su 253 bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 16 anni, si sono riscontrati i seguenti effetti indesiderati su un periodo di 4 settimane in doppio cieco: mal di testa (13.9%), ipotensione (4.8%), tosse (3.6%) e ipopotassiemia (3.6%), livelli elevati di creatinina sierica (9.2%) e livelli elevati di creatinina chinasi sierica (2.9%). Diversamente dagli adulti a differenza di quanto riportato negli adulti, in questo studio sono stati riportati elevati livelli di creatinina chinasi sierica (anche transienti senza sintomi clinici). Non sono stati studiati gli effetti a lungo termine di fosinopril sulla crescita, pubertà e sullo sviluppo generale.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

I sintomi associati al il sovradosaggio di ACE-inibitori possono includere: ipotensione, shock circolatorio, alterazioni degli elettroliti, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiri, ansia e tosse.

Trattamento

Il trattamento raccomandato per il sovradosaggio è l'infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Dopo l'ingestione di un'overdose il paziente deve essere tenuto sotto attenta osservazione, preferibilmente in un reparto di terapia intensiva. Gli elettroliti sierici e la creatinina devono essere monitorati frequentemente. Le misure terapeutiche dipendono dalla natura e dalla gravità dei sintomi. Misure atte a prevenire l'assorbimento come la lavanda gastrica, la somministrazione di sostanze adsorbenti e di sodio solfato entro 30 minuti dall'ingestione ed una rapida eliminazione, possono essere applicate se l'ingestione è recente. Se compare ipotensione il paziente deve essere posto in posizione supina e devono essere somministrati rapidamente sali e sostanze atte ad espandere il volume. Deve essere preso in considerazione il trattamento con angiotensina II. La bradicardia o estese reazioni vagali devono essere trattate con somministrazione di atropina. Può esser considerato l'uso di un pacemaker. Il fosinoprilato non può essere rimosso mediante dialisi.

5.0 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoperapeutica: ACE-inibitori non associati *Codice ATC:* C09AA09

Meccanismo d'azione

Il fosinopril sodico è un estere del profarmaco fosinoprilato, ACE-inibitore a lunga durata d'azione. Dopo somministrazione orale il fosinopril viene rapidamente e completamente metabolizzato in fosinoprilato attivo. Il fosinopril sodico contiene un gruppo fosforico capace di legarsi in modo specifico al sito attivo della peptidil-dipeptidasi dell'enzima convertente l'angiotensina, prevenendo la conversione del decapeptide angiotensina I nell'octapeptide angiotensina II. La riduzione dei livelli di angiotensina che ne risulta porta ad una riduzione della vasocostrizione ed a una diminuzione della secrezione di aldosterone, che può indurre un lieve aumento del potassio sierico ed una perdita di sodio e liquidi. Di solito non vi sono alterazioni del flusso ematico renale o della velocità di filtrazione glomerulare.

Gli ACE-inibitori prevengono anche la degradazione del potente vasodilatatore bradichinina, contribuendo all'effetto anti-ipertensivo; il fosinopril sodico presenta un'azione terapeutica nei pazienti ipertesi con bassi livelli di renina. Nei pazienti con insufficienza cardiaca si presume che gli effetti benefici del fosinopril sodico siano principalmente dovuti alla soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone; l'inibizione dell'ACE produce una riduzione del pre-carico e del post-carico.

Farmacodinamica

La somministrazione di fosinopril sodico in pazienti con ipertensione, determina una riduzione della pressione misurata sia in clino- che in ortostatismo, senza determinare un significativo aumento della frequenza cardiaca.

Nell'ipertensione il fosinopril riduce la pressione arteriosa entro un'ora dalla somministrazione, l'effetto massimo si osserva entro 3-6 ore. Con la dose standard giornaliera l'effetto anti-ipertensivo dura 24 ore. In alcuni pazienti trattati con dosi ridotte l'effetto può essere ridotto alla fine dell'intervallo tra due dosi. Gli effetti ortostatici e la tachicardia sono rari ma possono comparire in pazienti con deplezione salina o in ipovolemia (vedere paragrafo 4.4). In alcuni pazienti lo sviluppo

di una riduzione ottimale della pressione può richiedere 3-4 settimane di terapia. Fosinopril sodico e diuretici tiazidici hanno effetti additivi.

Nell'insufficienza cardiaca il fosinopril migliora i sintomi e la tolleranza all'esercizio e riduce la gravità e la frequenza delle ospedalizzazioni causate dall'insufficienza cardiaca.

In uno studio su 8 pazienti cirrotici, fosinopril 20 mg/die per un mese non ha modificato la funzione epatica (alanina tranferasi, gamma-glutamyl-transpeptidasi, clearance del galattosio e dell'antipirina) o renale.

La riduzione della pressione sanguigna con basse (0.1 mg/kg), medie (0.3 mg/kg) e alte (0.6 mg/kg) dosi giornaliere target di fosinopril è stata valutata in uno studio randomizzato doppio cieco su 252 bambini e adolescenti di età compresa tra i 6 e 16 anni con ipertensione o pressione sanguigna alta-normale. Alla fine delle 4 settimane di trattamento la riduzione media dal basale della pressione sistolica è risultata simile in bambini trattati con basse, medie ed alte dosi di fosinopril. Non è stata dimostrata una correlazione dose-risposta per i tre dosaggi. Non è stata determinata la dose ottimale nei bambini di nessuna età. Non è disponibile un'appropriata dose in bambini di peso inferiore a 50 kg.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, l'entità dell'assorbimento varia dal 30% al 40%. L'assorbimento di fosinopril non è influenzato dalla presenza di cibo nel tratto gastrointestinale, tuttavia la velocità di assorbimento può essere ridotta. Una rapida e completa idrolisi a fosinoprilato attivo avviene nella mucosa gastrointestinale e nel fegato.

Il tempo per raggiungere la C_{max} è indipendente dalla dose ed è di circa 3 ore ed è coerente con il picco di inibizione della risposta pressoria dell'angiotensina I di 3-6 ore dopo la somministrazione. Dopo dosi singole o multiple i parametri di farmacocinetica (C_{max} e AUC) sono direttamente proporzionali alla dose assunta di fosinopril.

Distribuzione

Il fosinoprilato è altamente legato alle proteine (> 95%), ha un relativamente piccolo volume di distribuzione ed un trascurabile legame con i componenti cellulari del sangue.

Metabolismo

Un'ora dopo la somministrazione orale di fosinopril sodico, meno del 1% del fosinopril presente nel plasma rimane immodificato; il 75% è presente come fosinoprilato attivo, il 15-20% come fosinoprilato-glucuronide (inattivo) ed il rimanente (circa 5%) come 4-idrossi metabolita del fosinoprilato (attivo).

Eliminazione

Dopo somministrazione endovenosa l'eliminazione del fosinopril avviene per via epatica e renale. In pazienti ipertesi con normale funzione renale ed epatica che hanno ricevuto ripetute dosi di fosinopril, il $t_{1/2}$ effettivo per l'accumulo di fosinopril è di circa 11,5 ore. In pazienti con insufficienza cardiaca il $t_{1/2}$ effettivo è di 14 ore. L'eliminazione del fosinopril avviene per via epatica e renale.

Gruppi speciali di pazienti

In pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina < 80 ml/min/1,73 mq), la clearance corporea totale del fosinoprilato è circa metà di quella osservata in pazienti con funzionalità renale normale, mentre nessun significativo cambiamento è stato osservato nell'assorbimento, biodisponibilità e legame con le proteine plasmatiche. La clearance del fosinopril non varia secondo il grado di insufficienza renale. La riduzione dell'eliminazione renale è compensata dall'aumento dell'eliminazione epato-biliare. Un lieve incremento dei valori di AUC (meno del doppio dei valori normali) è stato osservato in pazienti con elevato grado di insufficienza renale (clearance della creatinina < 10 ml/min/1,73 mq). In pazienti con insufficienza epatica (alcolismo o cirrosi epatica), l'idrolisi del fosinopril sodico non è significativamente ridotta, benché possa esserlo la sua velocità; la clearance totale del fosinoprilato è quasi la metà di quella osservata in pazienti con normale funzionalità epatica.

Sono disponibili limitati dati farmacocinetici in bambini ed adolescenti da uno studio di farmacocinetica a dose singola in 19 pazienti ipertesi tra i 6 ed i 16 anni che hanno ricevuto una soluzione di 0.3 mg/kg di fosinopril.

E' da dimostrare se i valori di AUC e Cmax di fosinoprilat (forma attiva di fosinopril) in bambini da 6 a 16 anni siano comparabili a quelli visti negli adulti che ricevono 20 mg di fosinopril in soluzione.

Il tempo di emivita di fosinopril è stato di 11-13 ore e simili in tutti le fasi studiate.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano particolari rischi per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale carcinogenetico. Studi di tossicità riproduttiva suggeriscono che il fosinopril non ha effetti negativi sulla fertilità e sulla capacità riproduttiva nei ratti e non è teratogeno. Gli ACE-inibitori, come classe, quando somministrati al secondo o terzo trimestre, hanno mostrato di indurre effetti avversi sullo sviluppo fetale terminale, dando luogo a morti fetali ed a effetti congeniti, che colpiscono in particolare il cranio. Sono stati anche riportati fetotossicità, ritardo dello sviluppo intrauterino e dotto arterioso pervio. Si ritiene che queste anomalie dello sviluppo siano dovute in parte ad un'azione diretta degli ACE-inibitori sul sistema renina-angiotensina fetale ed in parte all'ischemia causata dall'ipotensione materna e dalla diminuzione del flusso ematico feto-placentare della distribuzione di ossigeno/sostanze nutritive al feto. In uno studio in cui femmine di ratto hanno ricevuto fosinopril prima dell'accoppiamento e durante la gestazione, è comparsa un'aumentata incidenza di decessi dei piccoli ratti durante l'allattamento. Fosinoprilato è risultato attraversare la placenta e viene escreto nel latte.

6.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Amido pregelatinizzato

Cellulosa microcristallina

Sodio amido glicolato (tipo A)

Idrossipropilcellulosa

Crospovidone

Gliceril behenato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/ACLAR/Alluminio in confezioni da 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90 e 100 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna precauzione particolare.

7.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan SpA

Via Vittor Pisani 20

20124 Milano

8.0 NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

10 mg compresse 10 compresse in blister PVC/ACLAR/AL AIC n. 037985013/M

10 mg compresse 14 compresse in blister PVC/ACLAR/AL AIC n. 037985025/M

10 mg compresse 20 compresse in blister PVC/ACLAR/AL AIC n. 037985037/M

10 mg compresse 28 compresse in blister PVC/ACLAR/AL AIC n. 037985049/M

10 mg compresse 30 compresse in blister PVC/ACLAR/AL AIC n. 037985052/M

10 mg compresse 50 compresse in blister PVC/ACLAR/AL AIC n. 037985064/M

10 mg compresse 60 compresse in blister PVC/ACLAR/AL AIC n. 037985076/M

10 mg compresse 90 compresse in blister PVC/ACLAR/AL AIC n. 037985088/M

10 mg compresse 100 compresse in blister PVC/ACLAR/AL AIC n. 037985090/M

20 mg compresse 10 compresse in blister PVC/ACLAR/AL AIC n. 037985102/M

20 mg compresse 14 compresse in blister PVC/ACLAR/AL AIC n. 037985114/M

20 mg compresse 20 compresse in blister PVC/ACLAR/AL AIC n. 037985126/M

20 mg compresse 28 compresse in blister PVC/ACLAR/AL AIC n. 037985138/M

20 mg compresse 30 compresse in blister PVC/ACLAR/AL AIC n. 037985140/M

20 mg compresse 50 compresse in blister PVC/ACLAR/AL AIC n. 037985153/M

20 mg compresse 60 compresse in blister PVC/ACLAR/AL AIC n. 037985165/M

20 mg compresse 90 compresse in blister PVC/ACLAR/AL AIC n. 037985177/M

20 mg compresse 100 compresse in blister PVC/ACLAR/AL AIC n. 037985189/M

9.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE _

Maggio 2009

10.0 DATA DI REVISIONE DEL TESTO- _

Agenzia Italiana del Farmaco