

# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eliten 20 mg compresse

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 20 mg di fosinopril sale sodico.

Eccipiente con effetti noti: lattosio.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse per uso orale, rotonde, di colore bianco o quasi bianco con inciso 609 su un lato e una linea di incisione sull'altro.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Eliten è indicato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa e dell'insufficienza cardiaca.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Ipertensione

La posologia giornaliera necessaria per mantenere un controllo stabile della pressione è compresa tra 10-40 mg. La maggior parte dei pazienti ottiene un adeguato controllo della pressione arteriosa con un'unica dose giornaliera di 20 mg.

La dose iniziale raccomandata di Eliten (fosinopril sale sodico) è di 10 mg una volta al dì. Il dosaggio giornaliero può essere in seguito modificato valutando la risposta pressoria del paziente.

In alcuni pazienti trattati con unica dose giornaliera, può verificarsi una riduzione dell'effetto antipertensivo alla fine dell'intervallo della dose. In tal caso, si deve considerare una duplice dose giornaliera. Se la pressione non è soddisfacentemente controllata con questo medicinale in monoterapia, si può aggiungere un diuretico.

La concomitante somministrazione di questo medicinale con supplementi di potassio, sostituti dei sali di potassio o diuretici risparmiatori di potassio può portare ad aumenti della potassiemia.

#### Insufficienza cardiaca

La dose iniziale di Eliten per il trattamento di insufficienza cardiaca è di 10 mg una volta al giorno. L'inizio della terapia deve avvenire sotto controllo medico. Se la dose iniziale è ben tollerata, si può procedere, in accordo con la risposta clinica, ad un incremento posologico sino a 40 mg una volta al giorno. L'eventuale comparsa di ipotensione dopo la dose iniziale non

deve comunque precludere un incremento posologico. Ovviamente, l'ipotensione dovrà essere attentamente valutata e trattata. Fosinopril possiede una via di eliminazione duplice (epatica e renale) e pertanto, non sono di solito necessarie riduzioni della dose nei pazienti con alterata funzione epatica o renale.

#### Pazienti ad alto rischio

Nei pazienti ad alto rischio la prima somministrazione di un ACE-inibitore come fosinopril può indurre ipotensione marcata (vedere 4.4).

L'inizio della terapia richiede, se possibile, la correzione di un'eventuale deplezione salina e/o idrica, la sospensione del trattamento diuretico per 2-3 giorni e l'impiego della dose minima. Ove ciò non sia possibile, nei pazienti ad alto rischio la dose normale dovrebbe essere dimezzata.

Nei pazienti affetti da ipertensione maligna o da insufficienza cardiaca grave l'inizio della terapia o l'aggiustamento posologico dovrebbero essere condotti in ambiente ospedaliero.

In occasione della prima somministrazione di Eliten e dei successivi incrementi del dosaggio dell'ACE-inibitore e/o del diuretico i pazienti ad alto rischio di ipotensione acuta grave (vedere 4.4) dovrebbero essere monitorizzati, preferibilmente, in ambiente ospedaliero per un periodo sufficiente a coprire almeno il picco di effetto antipertensivo di fosinopril (3-6 ore).

Ciò vale anche per i pazienti affetti da malattia ischemica cardiaca o cerebrale in cui l'ipotensione grave può causare un infarto miocardico o un accidente cerebrovascolare.

#### Popolazione pediatrica

L'uso nella popolazione pediatrica non è raccomandato.

L'esperienza clinica è limitata ad uno studio sull'uso di fosinopril in bambini ipertesi con più di 6 anni (vedere 5.1, 5.2 e 4.8). Nei bambini di qualsiasi età, il dosaggio ottimale non è stato determinato. Non è disponibile un dosaggio adatto a bambini di peso inferiore ai 50 kg.

#### Pazienti anziani

Nessun aggiustamento posologico è necessario nei soggetti anziani poiché né i parametri farmacocinetici, né la risposta antipertensiva, né la sicurezza d'impiego sono diversi da quelli riscontrati nei soggetti giovani.

Comunque, non risulta possibile escludere una maggiore risposta in alcuni tra i pazienti più anziani.

#### Pazienti con insufficienza renale ed epatica

Per la sua peculiare eliminazione duplice e compensatoria, questo medicinale non richiede aggiustamenti posologici. Solo nei pazienti con insufficienza epatica o renale di grado severo, è consigliabile iniziare la terapia con il dosaggio di 10 mg, adattando successivamente la dose in funzione della risposta pressoria del paziente.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo, ad altri ACE-inibitori o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Angioedema ereditario, idiopatico o associato a precedenti somministrazioni di ACE-inibitori.
- Anuria.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Età pediatrica (vedere paragrafo 4.2).

- L'uso concomitante di Eliten con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan. Eliten non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### Angioedema del collo e della testa

Con l'impiego degli ACE-inibitori, incluso fosinopril sono stati riportati casi di angioedema, specialmente dopo le prime somministrazioni. Raramente, sono stati osservati casi di angioedema dopo un prolungato periodo di trattamento. Tale evenienza richiede l'interruzione della terapia e la sostituzione dell'ACE-inibitore con un diverso antipertensivo. Tale fenomeno interessa le estremità, la faccia, le labbra, le mucose, la lingua, la glottide o la laringe.

L'angioedema con interessamento della lingua, della glottide e/o della laringe può dar luogo all'ostruzione delle vie aeree e talora essere fatale; richiede pertanto la pronta adozione di idonee misure d'emergenza compresa, tra l'altro, l'iniezione sottocutanea di una soluzione 1:1000 di adrenalina (0,3-0,5 ml).

Nel caso di angioedema localizzato ai rimanenti distretti, la terapia con ACE-inibitori deve essere immediatamente sospesa ed il paziente deve essere trattato appropriatamente e tenuto sotto stretto controllo fino alla completa risoluzione del quadro clinico.

##### Angioedema intestinale

Nei pazienti in trattamento con ACE-inibitori come fosinopril è stato riportato raramente angioedema intestinale. Questi pazienti si presentavano con dolore addominale (con o senza nausea o vomito). In alcuni casi non c'era storia pregressa di angioedema del viso e i livelli di esterasi C-1 erano normali. L'angioedema è stato diagnosticato tramite TAC addominale o ultrasuoni, o con la chirurgia, e i sintomi si sono risolti dopo la sospensione dell'ACE-inibitore. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale di pazienti in trattamento con ACE-inibitori che presentino dolore addominale.

##### Ipersensibilità/Angioedema

L'uso concomitante degli ACE-inibitori e di sacubitril/valsartan è controindicato in considerazione dell'aumento del rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di Eliten. Il trattamento con Eliten non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

L'uso concomitante di ACE-inibitori e racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (rigonfiamento delle vie aeree o della lingua, associato o meno a difficoltà respiratorie) (vedere paragrafo 4.5). Occorre cautela nell'iniziare la terapia con racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin in un paziente che sta già assumendo un ACE-inibitore.

### Reazioni anafilattoidi

In pazienti in terapia con ACE-inibitori come fosinopril sono state osservate reazioni anafilattoidi durante emodialisi con membrane per dialisi high-flux e durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) eseguita con colonne al destran-solfato. Questi pazienti dovranno essere trattati con particolare attenzione, soprattutto nel caso di reazioni analoghe pregresse. Si raccomanda l'uso di membrane alternative o di altri medicinali antipertensivi.

In due pazienti in trattamento desensibilizzante al veleno di imenotteri (per esempio insetti come api, vespe, ecc.), la contemporanea somministrazione di un altro ACE-inibitore, l'enalapril, ha provocato reazioni anafilattoidi gravi e sostenute. Pertanto, in questo caso è necessario usare un antipertensivo di diversa classe.

### Ipotensione

Eliten (come gli altri ACE-inibitori) può dare luogo ad una risposta ipotensiva marcata, specialmente in occasione della prima dose. L'ipotensione sintomatica è rara nell'ipertensione non complicata. L'ipotensione è più probabile in alcune categorie di pazienti a rischio, quali quelli con deplezione salina e/o idrica di qualsiasi eziologia (per esempio intensa terapia diuretica) e in soggetti sottoposti a dialisi renale. In tali casi è necessario ripristinare l'equilibrio idro-elettrolitico prima di instaurare il trattamento. In questi pazienti si può manifestare tachicardia. L'ipotensione da ACE-inibitori è stata riportata, principalmente, nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca grave o insufficienza renale.

### Pazienti con scompenso cardiaco congestizio

In soggetti con scompenso cardiaco congestizio, sia in presenza che in assenza di disfunzione renale, gli ACE-inibitori, incluso Eliten, possono causare ipotensione eccessiva, talora associata ad iperazotemia od oliguria, sino ad un quadro di insufficienza renale acuta, potenzialmente letale. In questi soggetti la terapia va instaurata sotto attenta sorveglianza medica, preferibilmente in ambiente ospedaliero. I pazienti andranno seguiti soprattutto nel corso delle prime 2 settimane di trattamento ed in occasione degli incrementi della posologia. Inoltre, va presa in considerazione la possibilità di sospendere il trattamento diuretico o ridurre il dosaggio del diuretico in soggetti con pressione arteriosa normale o bassa che siano in trattamento intensivo con diuretici o che evidenzino un quadro di iposodiemia. Queste cautele si applicano anche ai pazienti affetti da cardiopatia ischemica o disordini cerebrovascolari nei quali un'ipotensione eccessiva può causare infarto del miocardio o un accidente cerebrovascolare.

Nel caso si sviluppi ipotensione porre il paziente in posizione supina e, se necessario, somministrare soluzione fisiologica.

### Pazienti con insufficienza cardiaca

In pazienti con insufficienza cardiaca, una riduzione della pressione arteriosa non è una condizione di per sé sufficiente ad indurre l'interruzione del trattamento. Tale riduzione, spesso desiderabile nello scompenso cardiaco, è solitamente maggiore all'inizio del trattamento. L'effetto tende a stabilizzarsi nelle prime due settimane e a scomparire in seguito con il ritorno ai valori pressori pre-trattamento senza che si riscontri una riduzione dell'efficacia terapeutica.

### Duplica blocco del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (RAAS)

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia (iperkaliemia) e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

#### Pazienti con nefropatia diabetica

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

#### Gravidanza

La terapia con Eliten e con gli ACE-inibitori in generale non deve essere iniziata durante la gravidanza.

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 interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

#### Morbilità e mortalità fetale/neonatale

La somministrazione di ACE-inibitori durante la gravidanza è stata associata a danno o morte del feto. Pertanto, in caso di gravidanza, Eliten deve essere immediatamente interrotto.

#### Iperensione nefrovascolare

Nei pazienti con ipertensione nefrovascolare il rischio di ipotensione grave e di insufficienza renale è aumentato dalla somministrazione degli ACE-inibitori. Il contemporaneo trattamento con medicinali diuretici può rappresentare un fattore di rischio aggiuntivo. In questi pazienti l'inizio della terapia con ACE-inibitori e l'incremento posologico dovrebbero essere condotti sotto stretto controllo medico, preferibilmente in ambiente ospedaliero. I diuretici dovrebbero essere sospesi e la funzione renale monitorizzata durante le prime settimane di terapia.

#### Alterata funzione renale

Nel trattamento con ACE-inibitori, pazienti con preesistente scompenso cardiaco congestizio, ipertensione nefrovascolare (stenosi dell'arteria renale a carico di uno o di entrambi i reni) e intensa deplezione idrica o salina, hanno un rischio aumentato di sviluppare segni di disfunzione renale (aumento di creatinina, azotemia e potassio sierico; proteinuria; alterazioni del volume urinario) che regrediscono tuttavia alla sospensione della terapia.

Aumenti lievi e transitori dell'azotemia e della creatininemia sono possibili occasionalmente anche in pazienti con funzionalità renovascolare apparentemente integra, in particolare se in trattamento contemporaneo con diuretici. Questa evenienza si verifica più frequentemente in soggetti con pregressa alterazione della funzione renale.

### Scompenso cardiaco severo

In pazienti con scompenso cardiaco di grado severo, la funzione renale può dipendere dal sistema renina-angiotensina-aldosterone.

In questi pazienti il trattamento con ACE-inibitore può indurre iperazotemia ed oliguria che raramente progrediscono verso un quadro di insufficienza renale acuta, talora fatale.

Pur non essendo descritta tale evenienza con Eliten, se tali casi dovessero verificarsi è consigliabile la sospensione della eventuale terapia diuretica oppure la riduzione di dosaggio o la sospensione di Eliten.

### Insufficienza epatica

Poiché in parte Eliten viene trasformato nella forma attiva a livello epatico, nei pazienti con insufficienza epatica severa tale conversione può essere rallentata, generando livelli plasmatici di fosinopril elevati. In tali occasioni è consigliabile osservare la risposta del paziente in funzione della dose adottata.

In uno studio in pazienti con cirrosi alcolica o biliare la clearance totale del fosinopril è risultata diminuita con un'AUC approssimativamente raddoppiata.

In rari casi, gli ACE-inibitori sono stati associati ad una sindrome che esordiva con ittero colestatico e progrediva verso una necrosi epatica fulminante, talora con esito letale. Il meccanismo di tale quadro clinico non è conosciuto. Pazienti in trattamento con ACE-inibitori che evidenzino un marcato incremento degli enzimi epatici o ittero devono interrompere il trattamento ed essere opportunamente seguiti dal medico.

### Potassio sierico

Gli ACE-inibitori possono provocare iperkaliemia poiché inibiscono il rilascio di aldosterone. Tale effetto non è solitamente significativo nei pazienti con una funzione renale nella norma. Tuttavia, nei pazienti con una funzione renale compromessa, con insufficienza cardiaca, diabete mellito e/o nei pazienti che assumono integratori di potassio (inclusi sostituti del sale), diuretici risparmiatori del potassio, eparina, trimetoprim o cotrimoxazolo, noto anche come trimetoprim/sulfametoxazolo, e soprattutto antagonisti dell'aldosterone o bloccanti del recettore dell'angiotensina, si può verificare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori del potassio e i bloccanti del recettore dell'angiotensina devono essere usati con cautela nei pazienti in terapia con ACE-inibitori e si devono contestualmente monitorare il potassio sierico e la funzione renale (vedere paragrafo 4.5).

### Anestesia/Chirurgia

Durante intervento chirurgico o nel corso di anestesia con agenti ipotensivizzanti Eliten può incrementare la risposta ipotensiva. Se non è possibile sospendere l'ACE-inibitore è necessario controllare attentamente il volume circolatorio.

### Neutropenia/Agranulocitosi

Il trattamento con altri ACE-inibitori è stato, in rari casi, associato ad agranulocitosi e depressione midollare, in particolare in pazienti con associata insufficienza renale e/o collagenopatia (per esempio Lupus Sistemico Eritematoso, sclerodermia) o trattamento con medicinali immunosoppressori. I dati disponibili non sono sufficienti ad escludere che fosinopril provochi agranulocitosi. È consigliabile eseguire controlli periodici dei globuli bianchi in pazienti con insufficienza renale e/o collagenopatie e questi pazienti devono essere avvertiti di segnalare

immediatamente qualsiasi indicazione di infezione (come ad esempio mal di gola, febbre) che può essere segno di neutropenia.

#### Stenosi aortica/cardiomiopatia ipertrofica

Gli ACE-inibitori devono essere usati con cautela nei pazienti con ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro.

#### Tosse

È stata riportata durante il trattamento con ACE-inibitori, incluso Eliten. Si tratta tipicamente di tosse non produttiva, persistente, che si risolve in seguito ad interruzione della terapia. Gli ACE-inibitori vanno considerati nella diagnosi differenziale della tosse.

#### Pazienti anziani

Negli studi clinici, non è stata notata alcuna differenza tra l'efficacia o la sicurezza d'impiego del fosinopril nei pazienti anziani rispetto a quella osservata in quelli più giovani. Tuttavia, non è possibile escludere una maggiore risposta antipertensiva in alcuni tra i pazienti più anziani. La valutazione della funzione renale e un attento controllo medico sono raccomandati all'inizio del trattamento.

#### Popolazione pediatrica

Il prodotto non va usato in età pediatrica, poiché finora non vi sono sufficienti esperienze in merito.

#### Lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

#### Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### Medicinali che aumentano il rischio di angioedema

L'uso concomitante di ACE-inibitori e sacubitril/valsartan è controindicato poiché aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'uso concomitante di ACE-inibitori e racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

#### Diuretici

Come con altri ACE-inibitori, una marcata risposta ipotensiva, più frequente nelle prime ore successive alla somministrazione, potrebbe verificarsi con Eliten, quando il paziente è stato pre-trattato con alte dosi di diuretici o in caso di dieta iposodica o dialisi.

#### Antiacidi

La somministrazione contemporanea di antiacidi (es. idrossido di alluminio, idrossido di magnesio, simeticone) può ridurre leggermente l'assorbimento intestinale di Eliten. Pertanto, se associati, questi andranno somministrati a distanza di 2 ore.

### Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio

Sebbene il potassio sierico si mantenga generalmente nei limiti della norma, in alcuni pazienti trattati con Eliten si può sviluppare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori del potassio (come spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono determinare aumenti significativi del potassio sierico. Occorre esercitare la debita cautela anche nel somministrare Eliten in concomitanza con altri agenti che aumentano il potassio sierico, come trimetoprim e cotrimoxazolo (trimetoprim/sulfametoxazolo), in quanto è noto che trimetoprim agisce da diuretico risparmiatore del potassio come l'amiloride. L'associazione di Eliten con i farmaci sopra citati non è pertanto raccomandata. Se è indicato l'uso concomitante, occorre esercitare la debita cautela e monitorare frequentemente il potassio sierico.

### Ciclosporina

Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori e ciclosporina si può manifestare iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

### Eparina

Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori ed eparina si può manifestare iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

### Litio

Nei pazienti in trattamento contemporaneo con ACE-inibitori e litio sono stati descritti aumenti dei livelli ematici di litio e sintomi di intossicazione da litio. Pertanto, la contemporanea somministrazione dei due medicinali dovrebbe essere fatta con cautela e i livelli ematici di litio controllati frequentemente. La contemporanea somministrazione di un diuretico può accrescere la tossicità del litio.

### Anestetici

Gli ACE-inibitori possono potenziare l'effetto ipotensivo di alcuni anestetici.

### Narcotici/antipsicotici

La somministrazione concomitante di ACE-inibitori e narcotici/antipsicotici può causare ipotensione ortostatica.

### Ipoglicemizzanti

La somministrazione contemporanea di ACE-inibitori e medicinali antidiabetici (ipoglicemizzanti orali o insulina) può causare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante di questi ultimi, con maggiore rischio di ipoglicemia, soprattutto durante le prime settimane di trattamento combinato ed in pazienti con funzionalità renale compromessa.

### Inibitori delle prostaglandine

È stato riportato che l'indometacina riduce l'efficacia antipertensiva degli ACE-inibitori, soprattutto in soggetti con ipertensione a bassa renina.

### Co-somministrazione con medicinali anti-infiammatori non steroidei (FANS)

Quando gli ACE-inibitori sono somministrati simultaneamente con medicinali anti-infiammatori non steroidei (per esempio inibitori selettivi della Cox 2, acido acetil salicilico a partire da 325 mg/die e FANS non selettivi), si può verificare un'attenuazione dell'effetto antipertensivo.



L'uso concomitante di ACE-inibitori e FANS può aumentare il rischio di peggioramento della funzione renale che comprende possibile insufficienza renale acuta ed aumento dei livelli del potassio sierico specialmente in pazienti con pre-esistente compromessa funzione renale. La combinazione deve essere somministrata con cautela specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve esser preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale all'inizio della terapia concomitante.

#### Simpaticomimetici

Possono ridurre l'effetto antipertensivo degli ACE-inibitori.

#### Allopurinolo, agenti citostatici o immunodepressori, corticosteroidi sistemici o procainamide

La somministrazione concomitante agli ACE-inibitori può aumentare il rischio di leucopenia.

#### Inibitori di mTOR (ad es., sirolimus, everolimus, temsirolimus)

I pazienti che assumono una terapia con inibitori di mTOR possono essere esposti a un maggiore rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

#### Cotrimossazolo (trimetropim/sulfametossazolo)

I pazienti che assumono cotrimossazolo concomitante (trimetropim/sulfametossazolo) possono essere esposti a un maggiore rischio di iperkaliemia (vedere paragrafo 4.4).

#### Alcool

L'assunzione contemporanea di alcool aumenta l'effetto ipotensivo.

#### Interazione con i test di laboratorio

Il fosinopril può interferire con la determinazione dei valori plasmatici di digossina facendo risultare valori inferiori a quelli reali quando determinati con metodiche di assorbimento su carbone attivo come il Digi-Tab. In alternativa può essere usato il metodo Coat-A-Count, che si basa su anticorpi "COATED-TUBE". Inoltre, la terapia con Eliten va interrotta alcuni giorni prima della valutazione di laboratorio della funzione paratiroidea.

#### Cibo

Questo medicinale e i suoi metaboliti non provocano interazioni con il cibo.

#### Interazioni con altri medicinali

Gli studi d'interazione farmacocinetica in dose singola o multipla con acido acetilsalicilico, clortalidone, nifedipina, propranololo, idroclorotiazide, cimetidina, metoclopramide, propantelina, digossina, warfarin non hanno mostrato modificazioni della biodisponibilità del fosinopril non legato.

#### Warfarin

La biodisponibilità, il legame proteico e l'effetto anticoagulante del warfarin (valutato con il tempo di protrombina) non sono risultati alterati dalla contemporanea somministrazione di Eliten.

#### Medicinali che agiscono sul Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (RAAS)

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è

associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

## **4.6 Fertilità, 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 e 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 anti-ipertensivi 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, ritardo nell'ossificazione del cranio) e 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 le cui madri abbiano assunto ACE-inibitori devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

### Morbilità e mortalità fetale/neonatale

La somministrazione di ACE-inibitori durante la gravidanza è stata associata a danno o morte del feto. Pertanto, in caso di gravidanza, Eliten deve essere immediatamente interrotto.

L'uso degli ACE-inibitori è controindicato nel secondo e terzo trimestre di gravidanza.

L'esposizione fetale agli ACE-inibitori durante il secondo e terzo trimestre è stata associata a danno fetale e neonatale, incluse ipotensione, ipoplasia neonatale del cranio, anuria, insufficienza renale reversibile o irreversibile e morte. Come risultato di ipofunzione renale del feto sono stati descritti casi di oligoidramnios e, in associazione a questa condizione contratture degli arti, deformità craniofacciali, sviluppo polmonare ipoplastico, ritardato sviluppo intrauterino e pervietà del dotto arterioso.

Più recentemente, sono state riportate, a seguito di esposizione limitata al primo trimestre di gravidanza, prematurità, pervietà del dotto arterioso ed altre malformazioni cardiache strutturali, come pure malformazioni neurologiche. In caso di gravidanza accertata, il medico deve, appena possibile, far interrompere la terapia con Eliten.

Raramente si presentano casi in cui non è possibile trovare alternative alla terapia con ACE-inibitori. In questi rari casi le madri devono essere informate dei rischi potenziali per il feto e devono essere effettuate ripetute ecografie per valutare le condizioni del liquido amniotico.

In caso di oligoidramnios, il trattamento con Eliten deve essere interrotto salvo che non sia considerato salva-vita per la madre. A seconda della settimana di gestazione, possono essere utili le seguenti prove: test di stimolazione con l'ossitocina (CST: contraction stress testing), monitoraggio cardio-tocografico in condizioni normali (NST: non-stress test) e profilo biofisico (BPP: biophysical profiling).

Tuttavia, pazienti e medici devono essere consapevoli che l'oligoidramnios può non essere evidente fino a quando il feto ha ormai subito danni irreversibili.

Ipotensione, oliguria e iperpotassiemia devono essere attentamente osservati nei bambini esposti ad ACE-inibitori durante la gestazione. In caso di oliguria, è necessario osservare attentamente la pressione arteriosa e la perfusione renale.

Ex-sanguinotrasfusione (trasfusione sostitutiva) o dialisi potrebbero essere necessarie come mezzi per contrastare l'ipotensione e/o come sostituti per i disordini della funzionalità renale.

Negli adulti fosinopril è scarsamente dializzabile attraverso emodialisi e dialisi peritoneale. Non ci sono esperienze con procedure atte a rimuovere fosinopril dalla circolazione neonatale.

#### Allattamento

Gli ACE-inibitori possono essere escreti nel latte materno e il loro effetto sul lattante non è stato determinato. Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di Eliten durante l'allattamento, questo medicinale 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**

Eliten non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, molto raramente possono manifestarsi effetti indesiderati come vertigini e disturbi alla vista.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

L'incidenza di effetti indesiderati è risultata uguale in pazienti giovani e anziani ( $\geq 65$  anni). Gli effetti indesiderati segnalati più di frequente nel corso di studi clinici controllati con Eliten nell'**ipertensione** (durata del trattamento da 2 a 3 mesi) sono di seguito riportati:

#### **Effetti indesiderati riportati durante studi clinici su ipertensione.**

<b>Infezioni ed infestazioni</b>	Infezione virale, infezioni delle vie respiratorie superiori, sinusite, rinite, faringite
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Osservate in corso di trattamento con fosinopril: leucopenia, neutropenia, eosinofilia
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Osservate in corso di trattamento con fosinopril: iperkaliemia
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Umore alterato
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Cefalea, vertigine, parestesia, disturbo del sonno, disturbo del gusto
<b>Patologie dell'occhio</b>	Patologia dell'occhio, compromissione della visione

<b>Patologie cardiache</b>	Palpitazioni, aritmia
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Tosse
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Nausea e vomito, diarrea, dolore addominale, dispepsia
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Eruzione cutanea
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Mialgia, dolore muscoloscheletrico
<b>Patologie renali e urinarie</b>	Disturbo della minzione
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Disfunzione sessuale
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Astenia, dolore toracico, edema periferico, dolore
<b>Esami diagnostici</b>	Osservate in corso di trattamento con fosinopril: enzima epatico aumentato (transaminasi, lattico deidrogenasi ematica, fosfatasi alcalina ematica, bilirubina ematica)

L'interruzione del trattamento per evento avverso o alterazione di parametri di laboratorio è stata del 3% nel gruppo fosinopril e 1,2% nel gruppo placebo.

Altri effetti indesiderati riportati con fosinopril e altri ACE-inibitori sono elencati di seguito:

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Linfoadenopatia, leucopenia, neutropenia, eosinofilia
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Gotta, disturbo dell'appetito, fluttuazione del peso, iperkaliemia
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Stato confusionale
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Disturbo dell'equilibrio, compromissione della memoria, sonnolenza, accidente cerebrovascolare
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	Tinnito, dolore all'orecchio
<b>Patologie cardiache</b>	Arresto cardiaco, angina pectoris, tachicardia
<b>Patologie vascolari</b>	Infarto, crisi ipertensiva, rossore, vasculopatia periferica, ipotensione (0,1%), ipotensione ortostatica (1,5%) e sincope (0,2%) sono talora state osservate in corso di trattamento con fosinopril. Nello 0,3% dei casi l'insorgenza di

	ipotensione e/o sincope hanno determinato l'interruzione del trattamento.
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Dispnea, broncospasmo, polmonite, congestione del polmone, laringite/disfonia, epistassi In due pazienti è stato osservato un complesso sintomatologico caratterizzato da tosse, broncospasmo ed eosinofilia.
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Emorragia gastrointestinale, pancreatite, lingua tumefatta, disfagia, disturbo orale, distensione dell'addome, stipsi, flatulenza, bocca secca
<b>Patologie epatobiliari</b>	Epatite
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Prurito, dermatite, orticaria, iperidrosi, ecchimosi
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Artrite
<b>Patologie renali e urinarie</b>	Insufficienza renale, prostatismo
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Astenia, piressia
<b>Esami diagnostici</b>	, Transaminasi aumentate, lattico deidrogenasi ematica aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata e bilirubina ematica aumentata

Eventi indesiderati possibilmente o probabilmente correlati, o con correlazione incerta, alla terapia intervenuti in almeno l'1% dei pazienti trattati con fosinopril in studi clinici controllati verso placebo nell'**insufficienza cardiaca** sono:

- vertigine,
- tosse,
- ipotensione,
- nausea/vomito,
- diarrea,
- dolore toracico non cardiaco,
- ipotensione ortostatica,
- palpitazioni,
- eruzione cutanea,
- astenia,
- angina pectoris.

Altri eventi avversi possibilmente o probabilmente correlati, o con correlazione incerta, alla terapia intervenuti nello 0,4-1,0% dei pazienti trattati (eccezioni in parentesi) con fosinopril in studi clinici controllati verso placebo nell'**insufficienza cardiaca** sono:

### **Effetti indesiderati riportati durante studi clinici su insufficienza cardiaca.**

<b>Infezioni ed</b>	Rinite, sinusite, tracheobronchite
---------------------	------------------------------------

<b>infestazioni</b>	
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Gotta, appetito ridotto
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Depressione, umore alterato
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Infarto cerebrale, attacco ischemico transitorio, parestesia, tremore, disturbo del gusto
<b>Patologie dell'occhio</b>	Compromissione della visione
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	Vertigine
<b>Patologie cardiache</b>	Arresto cardio-respiratorio, aritmia, disturbo di conduzione
<b>Patologie vascolari</b>	Shock (0,2%), ipertensione, sincope
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Dolore pleurítico
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Bocca secca, stipsi, flatulenza
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Prurito, angioedema (0,2%), iperidrosi
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Mialgia, debolezza muscolare
<b>Patologie renali e urinarie</b>	Disturbo delle vie urinarie
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Disfunzione sessuale
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Piressia, morte improvvisa, edema periferico
<b>Esami diagnostici</b>	Peso aumentato

I seguenti effetti indesiderati sono stati associati alla terapia con ACE-inibitori:

- reazione anafilattoide (vedere 4.4),
- agranulocitosi, pancitopenia,
- ittero colestatico o epatocellulare,
- eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica,
- alopecia,
- ileo paralitico e una sindrome che include artralgia/artrite, vasculite, sierosite, mialgia, piressia, eruzione cutanea, o altre manifestazioni dermatologiche,
- anticorpi antinucleo positivi,
- velocità di sedimentazione degli eritrociti aumentata,
- eosinofilia e leucocitosi.

### Popolazione pediatrica

I dati sulla sicurezza nella popolazione pediatrica trattata con fosinopril sono ancora limitati ed è stata valutata solo un'esposizione a breve termine. In uno studio clinico randomizzato su 253 bambini e adolescenti, età compresa fra 6 e 16 anni, durante la fase in doppio cieco della durata di 4 settimane, si sono verificati i seguenti eventi avversi:

- cefalea (13,9%),
- ipotensione (4,8%),
- tosse (3,6%)
- iperkaliemia (3,6%),
- creatinina ematica aumentata (9,2%),
- creatinofosfochinasi ematica aumentata (2,9%). Questi livelli elevati di CK riportati in questo studio sono differenti da quelli riscontrati negli adulti (anche se transitori e senza sintomi clinici).

Gli effetti a lungo termine di fosinopril sulla crescita, sulla pubertà e sullo sviluppo in generale, non sono stati studiati.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

Il trattamento suggerito include l'induzione di vomito se l'ingestione è recente e/o una lavanda gastrica o la somministrazione di adsorbenti o sodio solfato entro 30 minuti dalla ingestione. Se si verifica ipotensione il paziente dovrebbe essere mantenuto in posizione supina e gli devono essere somministrati rapidamente integratori liquidi e salini. Se necessario, occorre considerare, tra l'altro, un trattamento con angiotensina II, la somministrazione di atropina o l'applicazione di un pacemaker.

Non sono state descritte nell'uomo sindromi da sovradosaggio da fosinopril.

I sintomi da sovradosaggio da ACE-inibitore sono: ipotensione, shock, perdita di coscienza, bradicardia, disordini elettrolitici e insufficienza renale.

In caso di sovradosaggio il paziente dovrà essere mantenuto sotto stretto controllo medico preferibilmente in una unità di terapia intensiva, con controllo frequente degli elettroliti sierici e della creatininemia.

Eliten è scarsamente dializzabile. La clearance del fosinoprilato tramite emodialisi e dialisi peritoneale risulta essere rispettivamente il 2% e il 7% della clearance dell'urea.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitore, non associato, codice ATC: C09AA09

Eliten (fosinopril sale sodico) è il precursore esterificato di un ACE-inibitore a lunga durata d'azione, il fosinoprilato (fosinopril diacido). Dopo somministrazione orale, Eliten (fosinopril sale sodico) è rapidamente e completamente idrolizzato nel composto attivo fosinoprilato diacido, un ACE-inibitore a lunga durata d'azione. Fosinopril, chimicamente designato come (1(S\*(R\*)),2a, 4b)-4-cicloesil-1-(((2-metil-1-(1-ossipropossi)propossi) (4-fenilbutil)fosfinil)acetil)-L-prolina, sale monosodico è il primo di una nuova classe di ACE-inibitori, i derivati fosfinici, che hanno come principale caratteristica farmacocinetica, quella di essere eliminati in parte per via extra-renale.

### Meccanismo d'azione

L'enzima convertente l'angiotensina (ACE) regola la conversione del decapeptide angiotensina I nell'octapeptide angiotensina II. L'angiotensina II è un potente vasocostrittore ed inoltre stimola la secrezione di aldosterone da parte della corteccia surrenalica, determinando in questo modo ritenzione idrica e salina. L'azione antipertensiva del fosinopril è legata in massima parte alla inibizione specifica e competitiva dell'ACE circolante e tissutale ed alla conseguente soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone.

L'inibizione dell'ACE determina infatti una diminuzione dei livelli di angiotensina II e quindi una diminuzione della vasocostrizione arteriolare e della produzione di aldosterone con conseguente riduzione nella ritenzione idrica e salina e un leggero aumento del potassio.

L'inibizione dell'ACE riduce anche la degradazione di un potente peptide ad azione vasodilatatrice, la bradichinina. L'accumulo di bradichinina che ne consegue può contribuire all'effetto antipertensivo degli ACE-inibitori, soprattutto in quelli a bassa renina. È stato inoltre dimostrato che la produzione locale di angiotensina II a livello delle pareti vascolari ha un ruolo importante nella regolazione della pressione arteriosa e che l'inibizione dell'ACE a tale livello contribuisce alla entità e alla durata dell'effetto antipertensivo degli ACE-inibitori. Inoltre, sistemi tissutali di produzione di angiotensina II sono stati individuati anche in altri organi (cuore, cervello, etc.) e la loro attivazione in varie patologie cardiovascolari è considerata in parte responsabile del danno a tali organi-bersaglio.

### Effetti farmacodinamici

La somministrazione di Eliten in pazienti con ipertensione arteriosa da lieve-moderata a severa, determina una riduzione significativa delle pressioni arteriose misurate sia in clino- che in ortostatismo, senza determinare generalmente ipotensione posturale.

Dopo somministrazione orale di una singola dose di questo medicinale, l'inizio dell'azione antipertensiva si verifica all'incirca dopo 1 ora ed il picco di effetto antipertensivo dopo 2-6 ore. Alle dosi giornaliere raccomandate, l'effetto antipertensivo di questo medicinale è mantenuto per tutto l'arco delle 24 ore.

Come per gli altri ACE-inibitori, il raggiungimento di un completo effetto antipertensivo può richiedere in alcuni casi un periodo di 2-4 settimane di trattamento. L'effetto antipertensivo di questo medicinale è mantenuto costante nel tempo non verificandosi il fenomeno della tolleranza. La sospensione improvvisa di questo medicinale non determina alcun effetto di rimbalzo sulla pressione arteriosa.

Sia in studi emodinamici acuti che in studi a lungo termine condotti in pazienti con ipertensione lieve-moderata, Eliten ha determinato una riduzione significativa delle resistenze vascolari sistemiche e della pressione arteriosa sistemica senza alterazione della performance



cardiaca, dei flussi renale, splancnico, muscolare e cutaneo, della filtrazione glomerulare e dei volumi plasmatici.

Inoltre, le fisiologiche risposte emodinamiche a stimoli di varia natura (esercizio isometrico, mental stress, tilt) non sono alterate da questo medicinale, indicando il mantenimento di un normale funzionamento del sistema nervoso simpatico nel paziente iperteso in trattamento.

La terapia con questo medicinale ha inoltre determinato, in pazienti con ipertensione ed ipertrofia del ventricolo sinistro, a livello cardiaco, una significativa riduzione della massa ventricolare e dello spessore del setto interventricolare, con mantenimento della performance ventricolare.

Nonostante la significativa riduzione della pressione arteriosa, Eliten non modifica il flusso ematico cerebrale, a dimostrazione di un positivo fenomeno di riadattamento circolatorio cerebrale al trattamento antipertensivo.

La terapia a lungo termine con questo medicinale non ha indotto alcuna modificazione del quadro metabolico del paziente iperteso, indicando la completa assenza di interferenza tanto sul metabolismo glicidico che su quello lipidico. In pazienti ipertesi nei quali è stata dimostrata una insulino-resistenza, l'impiego di questo medicinale ha normalizzato tale alterata condizione, mentre nei pazienti diabetici ipertesi ha determinato un aumento della sensibilità insulinica.

Eliten è indicato per il trattamento iniziale e può essere vantaggiosamente associato ad altri medicinali antipertensivi. L'associazione di fosinopril con diuretici tiazidici produce un effetto antipertensivo di tipo additivo.

Anche nei soggetti con insufficienza cardiaca, l'uso del fosinopril è associato ad una riduzione della pressione a livello dei capillari polmonari (pre-carico) e della pressione arteriosa media e delle resistenze vascolari periferiche (post-carico), come dimostrato da uno studio clinico appositamente condotto. Nei pazienti trattati per almeno 10 settimane con singola somministrazione quotidiana di fosinopril, il suddetto effetto emodinamico si mantiene per l'intero arco delle 24 ore. Inoltre, nei soggetti sintomatici, la frequenza cardiaca si riduce rispetto ai valori di base, e si assiste ad un incremento della gittata cardiaca nonostante la riduzione della pressione di riempimento ventricolare sinistra. Non sono stati descritti fenomeni di tachifilassi.

### Efficacia e sicurezza clinica

In due studi clinici controllati con placebo, nel corso dei quali Eliten è stato somministrato in dose singola giornaliera, per la durata di 6 mesi, a soggetti con insufficienza cardiaca non in trattamento digitalico, sono stati evidenziati i seguenti risultati: miglioramento della sintomatologia, riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (riduzione del rischio relativo del 66%) e riduzione del ricorso a dosi supplementari di diuretici. Tali benefici clinici risultavano tutti statisticamente significativi.

In uno studio clinico randomizzato in doppio cieco su 252 bambini e adolescenti, di età compresa fra i 6 e i 16 anni, ipertesi o con pressione arteriosa ai limiti alti della norma, è stata valutata la riduzione della pressione arteriosa con dosi prestabilite di fosinopril basse (0,1 mg/kg), medie (0,3 mg/kg) e alte (0,6 mg/kg), somministrate una volta al giorno. Alla fine delle quattro settimane di trattamento, la riduzione media dal basale della pressione arteriosa sistolica è stata simile per i bambini trattati con dosi basse, medie e alte di fosinopril. Tra i tre dosaggi non è stata dimostrata alcuna relazione dose-risposta. Non è stato determinato il dosaggio ottimale per i bambini di qualsiasi età. Non è disponibile un dosaggio appropriato per bambini di peso inferiore ai 50 kg.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Circa il 36% di una dose orale di Eliten viene assorbita nella prima parte dell'intestino (duodeno/digiuno) e tale assorbimento non è influenzato dalla presenza del cibo.

L'idrolisi di Eliten nel composto attivo fosinoprilato avviene in maniera rapida e completa a livello della mucosa gastro-intestinale e del fegato. La velocità di conversione del fosinopril in fosinoprilato può essere rallentata nei pazienti con disfunzione epatica, rimanendo tuttavia inalterata l'entità della conversione. Il tempo necessario per raggiungere la massima concentrazione ematica ( $C_{max}$ ) è di circa tre ore, indipendentemente dalla dose somministrata ed in accordo con il picco di inibizione della risposta pressoria all'angiotensina I (3-6 ore dopo la somministrazione orale). Dopo dosi singole e multiple, i parametri farmacocinetici sono direttamente proporzionali alla dose di fosinopril somministrata.

L'emivita plasmatica ( $T_{1/2}$ ) effettiva del fosinoprilato è all'incirca di 11,5 ore: anche a ciò è correlata l'efficacia antipertensiva per 24 ore di una dose singola del medicinale. Nei pazienti con insufficienza cardiaca, l'emivita del fosinopril (fosinoprilato) è di circa 14 ore.

### Distribuzione

Il fosinoprilato è altamente legato alle proteine plasmatiche (>95%), ha un basso volume di distribuzione e un legame trascurabile agli elementi

cellulari del sangue. Studi negli animali indicano che sia il fosinopril che il fosinoprilato non passano la barriera ematoencefalica ma il fosinoprilato attraversa la placenta nelle femmine gravide. In studi condotti sull'animale da esperimento (ratti SHR), il fosinopril ha dimostrato di essere attivo nella inibizione del sistema renina-angiotensina particolarmente a livello vasale e cardiaco.

#### Metabolismo, Biodisponibilità ed Eliminazione

A differenza degli altri ACE-inibitori, eliminati principalmente per via renale, Eliten possiede una duplice via di eliminazione epatica e renale. Questo medicinale, infatti, nei soggetti normali viene eliminato in maniera bilanciata attraverso i due emuntori all'incirca nella stessa misura. Nei pazienti con ridotta funzionalità renale si osserva, dopo dose singola e ripetuta, una riduzione della clearance totale del fosinoprilato a circa la metà e un lieve aumento della AUC, senza che tali valori si alterino ulteriormente con il progredire dell'insufficienza renale. L'assorbimento, la biodisponibilità e il legame proteico non risultano modificati in misura apprezzabile.

Gli studi di farmacocinetica eseguiti hanno documentato che non si hanno fenomeni di accumulo del medicinale. Inoltre, l'intervallo di somministrazione della dose di fosinopril previsto dagli schemi posologici, ha una durata maggiore dell'emivita del medicinale stesso. Questa sostanziale indipendenza del processo di eliminazione del fosinopril dal grado di insufficienza renale è in relazione ad una maggiore e compensatoria eliminazione della forma attiva del medicinale per escrezione epato-biliare. Allo stesso modo, in caso di insufficienza epatica, la funzione vicariante è svolta dal rene, con una clearance corporea totale del fosinoprilato pari a circa la metà rispetto ai pazienti con funzione epatica normale. Pertanto, nei pazienti affetti da insufficienza epatica o renale di grado severo non si rendono necessari adattamenti posologici rispetto agli schemi previsti se non nella fase iniziale del trattamento.

#### Popolazione pediatrica

Dati limitati di farmacocinetica su bambini ed adolescenti sono stati forniti da uno studio di farmacocinetica in dose singola su 19 pazienti ipertesi, età compresa fra 6 e 16 anni, ai quali sono stati somministrati 0,3 mg/kg di fosinopril soluzione.

Lo scopo era quello di dimostrare che i valori della AUC e della  $C_{max}$  del fosinoprilato (forma attiva del fosinopril) nei bambini di età compresa fra 6 e 16 anni era paragonabile a quelli osservati negli adulti ai quali erano stati somministrati 20 mg di fosinopril soluzione.

L'emivita terminale di eliminazione del fosinoprilato è stata di 11-13 ore e simile in tutti gli studi.

#### Popolazione anziana

Nei pazienti anziani (65-74 anni) non è stata riscontrata alcuna differenza nei parametri farmacocinetici in confronto ai soggetti più giovani (20-35 anni).

Il fosinoprilato è determinabile in tracce minime, non misurabili, nel latte materno.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Dose singola

In studi condotti su roditori il fosinopril è risultato tossico a dosaggi estremamente alti, circa 1.200 volte la dose d'impiego umano. La tossicità del metabolita attivo (fosinoprilato) è risultata ancora inferiore.

#### Dosi ripetute

Studi di somministrazioni ripetute per periodi variabili fino a 2 anni hanno dimostrato la possibilità di tollerare, nelle specie animali considerate, dosi notevolmente elevate di fosinopril senza che si verificassero effetti dannosi di rilievo. La maggior parte degli effetti registrati in tali studi sono stati reversibili e di lieve entità, ed apparivano correlati essenzialmente ad una esagerazione del normale effetto farmacologico del fosinopril e quindi a problematiche di tipo emodinamico.

L'associazione di Eliten con medicinali diuretici, per il meccanismo d'azione complementare e sinergico, è particolarmente indicata.

L'efficacia antipertensiva di questo medicinale è di uguale entità nel giovane così come nel paziente anziano.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

- Lattosio anidro
- cellulosa microcristallina
- crospovidone
- povidone
- sodio stearil fumarato

### **6.2 Incompatibilità**

Nessuna nota.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

14 compresse da 20 mg in blister.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

PharmaSwiss Česká republika s.r.o., Jankovcova 1569/2c - 170 00, Praga 7,  
Repubblica Ceca

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**

Eliten 20 mg compresse - 14 compresse. A.I.C. N° 027735024

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO  
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 16 Dicembre 1991

Data del rinnovo più recente: Dicembre 2008

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco