RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fosinopril Zentiva 20 mg compresse

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 20 mg di fosinopril sodico.

Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato e sodio.
Ciascuna compressa contiene 108 mg di lattosio monoidrato ed un massimo di 1,14 mg di sodio.

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Compresse

Compresse rotonde di colore biancastro, con impressa la dicitura "FL20". Diametro 8 mm.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione.
Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
Fosinopril sodico deve essere assunto per via orale, in un'unica somministrazione giornaliera. Come tutti gli altri medicinali destinati alla monosomministrazione giornaliera, deve essere assunto approssimativamente alla stessa ora. L'assorbimento di fosinopril sodico non viene influenzato dal cibo.
La dose deve essere stabilita individualmente in base al profilo del paziente e alla risposta della pressione sanguigna (vedere paragrafo 4.4).

Ipertensione
Fosinopril sodico può essere somministrato in monoterapia o in associazione ad altre classi di farmaci antipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Pazienti ipertesi non in trattamento con diuretici
Dose iniziale
La dose iniziale raccomandata è pari a 10 mg una volta al giorno. I pazienti con un sistema renina-angiotensina-aldosterone fortemente attivato (in particolare in caso di ipertensione nefrovascolare, deplezione salina e/o volemica, scompenso cardiaco, o ipertensione grave)

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

possono manifestare un calo eccessivo della pressione sanguigna in seguito all'assunzione della dose iniziale. Il trattamento deve essere istituito sotto sorveglianza medica.

Dose di mantenimento
La dose giornaliera abituale va da 10 mg fino ad un massimo di 40 mg in monosomministrazione. In generale, se una determinata dose non consente di ottenere l'effetto terapeutico desiderato nell'arco di 3-4 settimane, essa può essere ulteriormente incrementata.

Pazienti ipertesi in trattamento concomitante con diuretici
L'istituzione della terapia con fosinopril sodico può dare luogo ad ipotensione sintomatica. Ciò è più probabile nei pazienti in trattamento concomitante con diuretici. Pertanto, si raccomanda cautela, dal momento che questi pazienti possono presentare deplezione volemica e/o salina. Se possibile, il diuretico deve essere sospeso 2 o 3 giorni prima dell'inizio della terapia con fosinopril sodico. Nei pazienti ipertesi nei quali il diuretico non possa essere sospeso, la terapia con fosinopril sodico deve essere iniziata con una dose di 10 mg. Devono essere monitorati la funzionalità renale e il potassio plasmatico. La dose successiva di fosinopril sodico deve essere aggiustata in base alla risposta della pressione sanguigna. Se necessario, la terapia diuretica potrà essere ripresa (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Nel caso in cui il trattamento con fosinopril sodico venga istituito in pazienti che fanno già uso di diuretici, si raccomanda che esso venga iniziato sotto sorveglianza medica per alcune ore e fino a quando la pressione arteriosa non si sarà stabilizzata.

Insufficienza cardiaca
Nei pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, fosinopril sodico deve essere usato in aggiunta alla terapia diuretica e, ove opportuno, a quella digitalica. La dose iniziale raccomandata è pari a 10 mg una volta al giorno, da istituire sotto stretta sorveglianza medica. Se la dose iniziale è ben tollerata, in base alla risposta clinica, la dose del paziente può essere aumentata sino a 40 mg una volta al giorno. La comparsa di ipotensione successivamente alla dose iniziale non preclude un cauto aumento della dose di fosinopril sodico in seguito a un efficace controllo dell'ipotensione.

Nei pazienti ad alto rischio di ipotensione sintomatica, p. es. i pazienti con deplezione salina accompagnata o meno da iponatriemia, nei pazienti con ipovolemia o in quelli sottoposti a forti terapie diuretiche, queste condizioni devono essere corrette, se possibile, prima di iniziare la terapia con fosinopril sodico. Il medico curante può considerare di somministrare una dose iniziale pari a 5 mg per valutare l'effetto ipotensivo nei pazienti ad alto rischio. La dose va poi aggiustata fino ad ottenere una risposta ottimale.
Devono essere monitorati la funzionalità renale e il potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con insufficienza renale
La dose iniziale raccomandata è pari a 10 mg/die, tuttavia si consiglia cautela, specialmente se la velocità di filtrazione glomerulare (GFR) è inferiore a 10 ml/min.

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica
La dose iniziale raccomandata è pari a 10 mg/die, tuttavia si consiglia cautela. Nei pazienti con compromissione epatica, l'entità dell'idrolisi non viene ridotta in maniera apprezzabile, sebbene possa esserlo la velocità dell'idrolisi. In questo gruppo di pazienti vi è evidenza di una ridotta clearance epatica del fosinoprilato compensata dall'aumento dell'escrezione renale.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Bambini e adolescenti (< 18 anni)
Non sono state pienamente stabilite l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo di questo farmaco nei bambini e negli adolescenti. Pertanto, l'uso nei bambini e negli adolescenti non è raccomandato.

Uso nell'anziano
Non è necessario ridurre la dose nei pazienti con funzionalità renale ed epatica clinicamente normali, dal momento che non sono emerse differenze significative nei parametri farmacocinetici o nell'effetto antipertensivo del fosinoprilato rispetto ai soggetti più giovani.

Quando la dose raccomandata è inferiore a 20 mg deve essere utilizzato un medicinale alternativo a base di manidipina.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, a un qualsiasi altro inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencato al paragrafo 6.1.
- Anamnesi di angioedema associato a pregressa terapia con ACE-inibitori.
- Edema angioneurotico ereditario o idiopatico.
- L'uso concomitante con una terapia a base di sacubitril/valsartan (vedere paragrafo 4.5). Il trattamento con Fosinopril Zentiva non deve essere iniziato prima di 36 ore dall'ultima dose di sacubritil/valsartan assunta. Sacubritil/ valsartan non deve essere iniziato prima di 36 ore dall'ultima dose di Fosinopril Zentiva assunta.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- L'uso concomitante di Fosinopril Zentiva 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^2) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

<u>*Ipotensione sintomatica*</u>
L'ipotensione sintomatica si osserva raramente nei pazienti con ipertensione non complicata. Fra i soggetti ipertesi ai quali si somministra fosinopril sodico, l'insorgenza di ipotensione è più probabile in coloro che presentano deplezione volemica conseguente, per esempio, a terapia diuretica, dieta iposodica, dialisi, diarrea o vomito, o che presentano grave ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). È stata osservata ipotensione sintomatica nei pazienti con insufficienza cardiaca, associata o meno ad insufficienza renale. Essa può insorgere con maggiore probabilità nei pazienti con insufficienza cardiaca di grado più severo (grave), come rispecchiato dall'uso di dosi elevate di diuretici dell'ansa, dall'iponatriemia o dalla compromissione della funzionalità renale. Nei pazienti con aumentato rischio di ipotensione sintomatica, è necessario un attento monitoraggio al momento dell'istituzione della terapia e degli aggiustamenti posologici. Simili considerazioni si applicano ai pazienti con cardiopatia ischemica o cerebrovasculopatia, nei quali un calo eccessivo della pressione arteriosa può provocare un infarto miocardico o un evento cerebrovascolare. In caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, deve essere somministrata una soluzione di cloruro di sodio allo 0,9 % (9 mg/ml) per infusione endovenosa. Una risposta ipotensiva transitoria non costituisce una controindicazione a ulteriori dosi, che possono generalmente essere somministrate senza difficoltà una volta che la pressione arteriosa sia aumentata in seguito all'espansione della volemia.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

In taluni pazienti, normotesi o ipotesi, affetti da insufficienza cardiaca, fosinopril sodico può indurre un'ulteriore diminuzione della pressione arteriosa sistemica. Si tratta di un effetto prevedibile e di norma non richiede l'interruzione del trattamento. Qualora l'ipotensione diventasse sintomatica, può essere necessario ridurre la dose o sospendere la somministrazione di fosinopril sodico.

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

Stenosi mitralica e aortica / cardiomiopatia ipertrofica
Come altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), fosinopril sodico deve essere somministrato con cautela ai pazienti che presentano stenosi della valvola mitrale od ostruzione all'efflusso dal ventricolo sinistro quali stenosi aortica o cardiomiopatia ipertrofica.

Compromissione della funzionalità renale
In caso di compromissione della funzionalità renale non è necessario aggiustare la dose iniziale di fosinopril sodico. Per tali pazienti la normale pratica clinica prevede il monitoraggio di routine dei livelli di potassio e creatinina.

Nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca, l'ipotensione successiva all'inizio della terapia con ACE-inibitori può ulteriormente compromettere la funzionalità renale. In tali situazioni sono stati segnalati casi di insufficienza renale acuta, generalmente reversibile.

In taluni pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o con stenosi monolaterale trattati con ACE-inibitori, sono stati osservati aumenti dell'azotemia e della creatininemia, generalmente reversibili con l'interruzione della terapia. Questo effetto è probabile soprattutto nei pazienti con insufficienza renale. Se è presente anche ipertensione nefrovascolare vi è un aumento del rischio di ipotensione grave e di insufficienza renale. In tali pazienti, il trattamento deve essere istituito sotto stretto controllo medico con dosi ridotte e un'attenta titolazione del dosaggio. Dal momento che il trattamento con diuretici può contribuire a produrre gli effetti sopra citati, esso deve essere interrotto e durante le prime settimane di terapia con fosinopril sodico è necessario monitorare la funzionalità renale.

In alcuni pazienti ipertesi senza apparente nefropatia vascolare preesistente si sono osservati aumenti dell'azotemia e della creatininemia, generalmente lievi e transitori soprattutto quando fosinopril sodico è stato somministrato in concomitanza con un diuretico. Tali condizioni sono più probabili nei pazienti con compromissione della funzionalità renale preesistente. Possono essere necessari la riduzione della dose e/o la sospensione del diuretico e/o dell'ACE-inibitore.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Proteinuria
In casi rari nei pazienti con preesistente compromissione della funzionalità renale si può osservare proteinuria. Nel caso di proteinuria clinicamente rilevante (superiore a 1 g/die), fosinopril deve essere somministrato esclusivamente dopo aver valutato molto criticamente il rapporto rischio/ beneficio e monitorando regolarmente i parametri clinici e di laboratorio.

Ipersensibilità / Angioedema
Nei pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso fosinopril sodico, sono stati raramente segnalati casi di angioedema del volto, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe. Questi casi possono verificarsi in qualsiasi momento nel corso della terapia. In tali casi, la somministrazione di fosinopril sodico deve essere immediatamente interrotta e devono essere istituiti un trattamento e un monitoraggio adeguati per garantire che i sintomi si risolvano completamente prima di dimettere il paziente. Anche nei casi in cui l'edema interessa soltanto la lingua e in assenza distress respiratorio, può essere richiesto un prolungamento del periodo di osservazione dei pazienti, poiché il trattamento con antistaminici e corticosteroidi può non essere sufficiente.

Molto raramente, sono stati segnalati casi letali provocati da angioedema associato ad edema della laringe o della lingua. I pazienti con interessamento della lingua, della glottide o della laringe, soprattutto quelli con storia di chirurgia delle vie aeree, possono manifestare ostruzione delle stesse. In tali casi deve essere tempestivamente istituita la terapia di emergenza. Essa prevedere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento della pervietà delle vie aeree. Il paziente deve essere tenuto sotto stretta sorveglianza medica fino a completa e accertata risoluzione dei sintomi.

La frequenza di episodi di angioedema causati dagli ACE-inibitori è superiore nei pazienti di razza nera rispetto a quelli di altre razze.

I pazienti con storia di angioedema non correlato alla terapia con ACE-inibitori possono avere un rischio superiore di sviluppare angioedema durante il trattamento con un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.3).

Un aumento del rischio di angioedema è possibile con l'uso concomitante di altri medicinali che potrebbero causare angioedema (vedere paragrafo 4.3 e paragrafo 4.5).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Uso concomitante di inibitori di mTOR (ad es., sirolimus, everolimus, temsirolimus)
I pazienti che assumono una terapia concomitante con inibitori di mTOR (ad es., sirolimus, everolimus, temsirolimus) possono essere esposti a un rischio maggiore di angioedema (ad es., gonfiore delle vie aeree o della lingua, con o senza compromissione respiratoria) (vedere paragrafo 4.5).

Reazioni anafilattoidi in pazienti emodializzati
Sono state segnalate reazioni anafilattoidi nei pazienti dializzati con membrane ad alto flusso (p. es. AN 69) e in terapia concomitante con ACE-inibitori. In tali pazienti va considerata l'opportunità di utilizzare un diverso tipo di membrana dialitica o una diversa classe di farmaci antipertensivi.

Reazioni anafilattoidi durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL)
Raramente, i pazienti in terapia con ACE-inibitori hanno sviluppato reazioni anafilattoidi potenzialmente pericolose per la vita in corso di LDL-aferesi con destrano solfato. Tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente la terapia a base di ACE-inibitori prima di ciascuna seduta di aferesi.

Desensibilizzazione
I pazienti in terapia con ACE-inibitori durante trattamento desensibilizzante (es. veleno di imenotteri) hanno sviluppato reazioni anafilattoidi. Nei medesimi pazienti, queste reazioni sono state evitate con la temporanea sospensione degli ACE-inibitori, ma le stesse sono ricomparse in seguito all'involontaria somministrazione di tali farmaci.

Insufficienza epatica
Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica fosinopril può raggiungere concentrazioni plasmatiche elevate. In casi molto rari, gli ACE-inibitori sono stati associati ad una sindrome che esordisce con ittero colestatico o epatite ed evolve in necrosi epatica fulminante e (talvolta) morte. Il meccanismo alla base di tale sindrome non è chiaro. I pazienti in terapia con fosinopril sodico che sviluppano ittero o marcati innalzamenti degli enzimi epatici, devono interromperne l'assunzione ed essere sottoposti ad un adeguato controllo medico.

Neutropenia / Agranulocitosi
Nei pazienti in terapia con ACE-inibitori sono state segnalate neutropenia / agranulocitosi, trombocitopenia e anemia. Nei pazienti con funzionalità renale nella norma e privi di altri fattori di rischio, la neutropenia si manifesta raramente. La neutropenia e l'agranulocitosi sono reversibili dopo la sospensione dell'ACE-inibitore. Fosinopril sodico deve essere somministrato con estrema cautela nei pazienti con collagenopatie vascolari, in terapia immunosoppressiva, trattati con l'allopurinolo o la procainamide, o che presentano una combinazione dei suddetti fattori di rischio, specialmente in caso di preesistente compromissione della funzionalità renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi che in qualche caso non hanno risposto ad una terapia antibiotica intensiva. Se fosinopril sodico viene somministrato a tali pazienti, si consiglia un monitoraggio periodico della conta dei leucociti e i pazienti vanno istruiti in modo che riferiscano qualsiasi segno di infezione.

Razza
Al pari di altri ACE-inibitori, fosinopril sodico può essere meno efficace nel ridurre la pressione sanguigna nei soggetti di razza nera rispetto a quelli di altre razze, probabilmente a

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

causa di una maggiore prevalenza di ridotte concentrazioni di renina nella popolazione ipertesa di razza nera.

Tosse
A seguito dell'assunzione di ACE-inibitori è stata segnalata la comparsa di tosse. Questa tosse è tipicamente non produttiva, persistente e si risolve alla sospensione del trattamento. La tosse indotta dagli ACE-inibitori deve essere considerata come parte della diagnosi differenziale della tosse.

Chirurgia / Anestesia
Nei pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore o anestetizzati con farmaci che provocano ipotensione, fosinopril sodico può bloccare la formazione di angiotensina II secondaria al rilascio compensatorio di renina. In caso si verifichi ipotensione e si ritenga che sia attribuibile al suddetto meccanismo, essa può essere corretta mediante espansione della volemia.

Iperpotassiemia
In alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori, compreso fosinopril sodico, sono stati osservati innalzamenti dei livelli sierici di potassio. I pazienti a rischio di insorgenza di iperpotassiemia comprendono quelli con insufficienza renale o diabete mellito, ipoaldosteronismo o quelli che fanno uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, o quelli trattati con altri farmaci associati ad innalzamenti dei livelli sierici di potassio (es. eparina, cotrimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo). Qualora si ritenga appropriata la somministrazione concomitante dei suddetti farmaci, si raccomanda di monitorare regolarmente i livelli di potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti diabetici
Nei pazienti in terapia con antidiabetici orali o con insulina, durante il primo mese di trattamento con un ACE-inibitore è necessario un attento monitoraggio del controllo glicemico (vedere paragrafo 4.5).

Litio
Generalmente non è raccomandata l'associazione di litio e fosinopril sodico (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza
Durante la gravidanza non deve essere iniziato il trattamento con ACE-inibitori.
Tranne nel caso in cui il proseguimento della terapia con ACE-inibitori sia considerato essenziale, le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono passare a trattamenti antipertensivi alternativi che presentano un profilo di sicurezza accertato per l'uso in gravidanza.
Quando la gravidanza è accertata, il trattamento con ACE-inibitori deve essere sospeso immediatamente, e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Avvertenze sugli eccipienti
Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con disturbi ereditari rari di intolleranza al galattosio, carenza totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sacubitril/valsartan
L'uso concomitante di ACE-inibitori con sacubitril/valsartan è controindicato in quanto aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafi 4.3).

Diuretici
Quando un diuretico è aggiunto alla terapia di un paziente in trattamento con fosinopril sodico, l'effetto antipertensivo è solitamente additivo.

I pazienti che stanno già assumendo diuretici e specialmente quelli in cui la terapia diuretica è stata recentemente istituita, possono occasionalmente manifestare un calo eccessivo della pressione arteriosa quando si aggiunge fosinopril sodico. Sospendendo la somministrazione del diuretico prima di istituire il trattamento con fosinopril sodico si può ridurre al minimo la possibilità di ipotensione sintomatica indotta da quest'ultimo (vedere paragrafi 4.4 e 4.2).

Integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altri farmaci associati ad innalzamenti dei livelli sierici di potassio (es. eparina) (vedere paragrafo 4.4, Iperpotassiemia).
Sebbene in studi clinici i livelli sierici di potassio si siano generalmente mantenuti entro limiti normali, in alcuni pazienti si è osservata iperpotassiemia. I fattori di rischio per l'insorgenza di iperpotassiemia includono l'insufficienza renale, il diabete mellito, e l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (es. spironolattone, triamterene o amiloride), integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o di altri farmaci associati ad innalzamenti dei livelli sierici di potassio (es. eparina). L'uso dei medicinali sopra citati, in particolare nei pazienti con funzionalità renale compromessa, può indurre un aumento significativo delle concentrazioni sieriche di potassio.
Se fosinopril sodico è somministrato con un diuretico potassio-disperdente, l'iperpotassiemia indotta dal diuretico può essere attenuata.

Duplice blocco del 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).

Litio
Sono stati segnalati incrementi reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e episodi di tossicità durante la somministrazione concomitante di litio ed ACE-inibitori. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare il rischio di tossicità da litio e incrementare la tossicità del litio già aumentata dagli ACE-inibitori. Non è raccomandata la somministrazione concomitante di fosinopril sodico e litio, ma se essa dovesse essere necessaria, le concentrazioni sieriche di litio devono essere attentamente monitorate (vedere paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) incluso l'acido acetilsalicilico ≥ 3g/die
La somministrazione cronica di FANS può ridurre l'effetto antipertensivo degli ACE-inibitori. I FANS e gli ACE-inibitori esercitano un effetto additivo sull'aumento del potassio sierico, e possono provocare un deterioramento della funzionalità renale. Questi effetti sono generalmente reversibili. Raramente può insorgere insufficienza renale acuta, in particolare nei pazienti con funzionalità renale compromessa, quali anziani o pazienti disidratati.

Altri farmaci antipertensivi
L'associazione con altri farmaci antipertensivi quali beta-bloccanti, metildopa, calcioantagonisti e diuretici può incrementare l'efficacia antipertensiva.
La somministrazione concomitante di nitroglicerina e di altri nitrati o di altri vasodilatatori, può ridurre ulteriormente la pressione arteriosa.

Antidepressivi triciclici /Antipsicotici /Anestetici
La somministrazione concomitante di alcuni farmaci anestetici, di antidepressivi triciclici e di antipsicotici con ACE-inibitori può ulteriormente ridurre la pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.4.).

Simpaticomimetici
I simpaticomimetici possono ridurre l'effetto antipertensivo degli ACE-inibitori.

Antidiabetici
Studi epidemiologici hanno evidenziato che la somministrazione concomitante di ACE-inibitori e farmaci antidiabetici (insuline, ipoglicemizzanti orali) può causare un aumento dell'effetto di diminuzione del glucosio nel sangue con rischio di ipoglicemia. Tale fenomeno sembra manifestarsi con maggiore probabilità durante le prime settimane di trattamento concomitante e nei pazienti con compromissione della funzionalità renale.

Acido acetilsalicilico, trombolitici, beta-bloccanti, nitrati
Fosinopril sodico può essere somministrato in concomitanza all'acido acetilsalicilico (alle dosi impiegate in cardiologia), ai trombolitici, ai beta-bloccanti e/o ai nitrati.

Immunosoppressori, citostatici, corticosteroidi sistemici o procainamide, allopurinolo
Deve essere evitata l'associazione di fosinopril sodico con farmaci immunosoppressori e/o con medicinali che possono provocare 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).

Inibitori di Neprilisina (NEP):
Un maggior rischio di angioedema è stato rilevato con l'uso concomitante di ACE-inibitori e NEP inibitori (come racecadotril).

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

Alcool
L'alcool potenzia l'effetto ipotensivo di fosinopril sodico.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Antiacidi
Gli antiacidi (p. es. idrossido di alluminio, idrossido di magnesio, simeticone) possono ridurre l'assorbimento di fosinopril sodico, perciò i due farmaci devono essere assunti ad almeno 2 ore di distanza.

Interferenze con le analisi di laboratorio
Fosinopril sodico può causare un falso abbassamento dei valori della digossina nel sangue, quando per il dosaggio si ricorre a metodiche di assorbimento su carbone attivo (Kit RIA Digi-Tab® per la digossina). Si raccomanda di interrompere la terapia con fosinopril sodico alcuni giorni prima dell'esecuzione di test di funzionalità tiroidea.

4.6 Gravidanza e allattamento

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

L'evidenza epidemiologica relativa al rischio di teratogenicità in seguito a esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi 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 accertata una gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.
E' noto che nella donna l'esposizione ad ACE-inibitori durante il secondo e il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo dell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (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 il rischio di ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento
Poiché sono disponibili solo dati molto limitati relativi all'uso di Fosinopril Zentiva durante l'allattamento, Fosinopril Zentiva 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

Sebbene l'assunzione di fosinopril sodico non influenzi direttamente la capacità di guidare veicoli e usare macchinari, reazioni avverse come ipotensione, capogiri e vertigini possono interferire con tale capacità.
Ciò si verifica soprattutto all'inizio del trattamento, quando si aumenta la dose, quando si passa da altre preparazioni e durante l'assunzione concomitante di alcool, a seconda della suscettibilità individuale.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

4.8 Effetti indesiderati

Nei pazienti trattati con fosinopril sodico si sono verificate reazioni avverse generalmente lievi e transitorie.

Le reazioni avverse sono classificate per frequenza, prima le più frequenti, usando la seguente convenzione: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1000, <1/100); raro (≥ 1/10.000, < 1/1000); molto raro (<1/10.000); non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Reazioni avverse**
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	Diminuzioni transitorie dei valori di emoglobina, diminuzione dei valori di ematocrito
	Raro	anemia, eosinofilia, leucopenia, linfadenopatia, neutropenia, trombocitopenia transitoria
	Molto raro	agranulocitosi
Disturbi del metabolismo e nutrizione	Non comune	riduzione dell'appetito, gotta, iperpotassiemia
Disturbi psichiatrici	Non comune	depressione, confusione
Patologie del Sistema nervoso	Comune	capogiri, cefalea
	Non comune	infarto cerebrale, parestesia, sonnolenza, ictus, sincope, alterazioni del gusto, tremore, disturbi del sonno
	Raro	disfasia, disturbi della memoria, disorientamento.
Patologie dell'occhio	Non comune	disturbi visivi
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	mal d'orecchio, tinnito, vertigini
Patologie cardiache	Comune	tachicardia
	Non comune	angina pectoris, infarto miocardico o eventi cerebrovascolari, palpitazioni, arresto cardiaco, disturbi del ritmo, disturbi della conduzione
Patologie vascolari	Comune	ipotensione, ipotensione ortostatica
	Non comune	ipertensione, shock, ischemia transitoria
	Raro	rossori, emorragie, vasculopatie periferiche
Patologie respiratorie toraciche e mediastiniche	Comune	tosse
	Non comune	dispnea, rinite, sinusiti, tracheobronchite
	Raro	broncospasmo, epistassi, laringite/ raucedine, polmonite, congestione polmonare

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Patologie gastrointestinali	Comune	nausea, vomito, diarrea
	Non comune	stipsi, secchezza della bocca, flatulenza
	Raro	lesioni del cavo orale, pancreatite, tumefazione della lingua, distensione addominale, disfagia
	Molto raro	angioedema intestinale, (sub) ileo
Patologie epatobiliari	Raro	epatite
	Molto raro	insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	eruzione cutanea, angioedema, dermatite
	Non comune	iperidrosi, prurito, orticaria
	Raro	ecchimosi
Patologie del tessuto muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	mialgia
	Raro	artrite
Patologie renali e urinarie	Non comune	insufficienza renale, proteinuria
	Raro	disturbi prostatici
	Molto raro	insufficienza renale acuta
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	disfunzione sessuale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	dolore toracico (non cardiaco), debolezza
	Non comune	febbre, edema periferico, morte improvvisa, dolore toracico
	Raro	debolezza in una delle estremità
Esami diagnostici	Comune	aumento dei valori di fosfatasi alcalina, bilirubina, HDL, transaminasi
	Non comune	aumento di peso, innalzamento dell'azotemia e della creatininemia sierica, iperpotassiemia
	Raro	lieve aumento dell'emoglobina, iponatriemia

È stata segnalata una sindrome complessa che può includere uno o più dei seguenti sintomi: febbre, vasculite, mialgia, artralgia/artrite, titolo ANA (anticorpi antinucleo) positivo, VES (velocità di eritrosedimentazione) elevata, eosinofilia e leucocitosi, eruzione cutanea, fotosensibilità o altre manifestazioni di carattere dermatologico.

Negli studi clinici realizzati con fosinopril sodico l'incidenza degli eventi avversi non differiva fra i pazienti anziani (età superiore ai 65 anni) e quelli più giovani.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

I sintomi associati al sovradosaggio degli ACE-inibitori possono includere ipotensione, shock circolatorio, alterazioni elettrolitiche, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiri, ansia e tosse.
In caso di sovradosaggio, il trattamento raccomandato consiste nell'infusione endovenosa di soluzione fisiologica.
Dopo ingestione di una dose eccessiva, il paziente deve essere tenuto sotto stretta sorveglianza, preferibilmente in un'unità di terapia intensiva. Gli elettroliti sierici e la creatinina devono essere frequentemente monitorati. In caso di ingestione recente devono essere praticate misure per prevenire l'assorbimento quali lavanda gastrica, somministrazione di adsorbenti e di solfato di sodio entro 30 minuti dall'assunzione e misure per accelerare l'eliminazione. In caso di ipotensione occorre porre il paziente in posizione antishock e provvedere rapidamente all'integrazione salina e volemica. Va considerata l'opportunità di somministrare angiotensina II. La bradicardia o le estese reazioni vagali devono essere trattate somministrando l'atropina. Può essere preso in considerazione l'uso di un pacemaker.
Il fosinoprilato non può essere eliminato dall'organismo mediante dialisi.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina. ACE-inibitori non associati, codice ATC: C09A A09

Meccanismo d'azione
Fosinopril sodico è il profarmaco esterificato di un ACE-inibitore a lunga durata d'azione, il fosinoprilato. Dopo somministrazione orale, fosinopril viene rapidamente e interamente convertito in fosinoprilato, il metabolita attivo. Fosinopril sodico contiene un gruppo fosfinico in grado di legarsi specificamente al sito attivo dell'enzima di conversione dell'angiotensina, una peptidildipeptidasi, inibendo la conversione del decapeptide angiotensina I nell'octapeptide angiotensina II. La conseguente diminuzione dei livelli di angiotensina II comporta una riduzione della vasocostrizione e della secrezione di aldosterone che può dar luogo a un lieve aumento della potassiemia e all'escrezione di sodio e di liquidi. Generalmente, il flusso ematico renale o la velocità di filtrazione glomerulare non cambiano.
L'inibizione dell'ACE previene inoltre la degradazione del potente vasodilatatore bradichinina, contribuendo all'effetto antipertensivo; fosinopril sodico esplica un'azione terapeutica nei pazienti ipertesi con bassi livelli di renina.
Si ritiene che gli effetti benefici di fosinopril sodico nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca siano principalmente da attribuire alla soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone; l'inibizione dell'ACE riduce sia il pre-carico sia il post-carico.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Farmacodinamica
La somministrazione di fosinopril sodico ai pazienti ipertesi determina una riduzione della pressione arteriosa sia in clinostatismo che in ortostatismo non accompagnata da un aumento significativo della frequenza cardiaca.
In caso di ipertensione, fosinopril sodico riduce la pressione arteriosa entro un'ora dalla somministrazione e l'effetto massimo si osserva entro 3-6 ore. Con l'abituale dose giornaliera, l'effetto antipertensivo si mantiene per 24 ore. In alcuni pazienti trattati con dosi inferiori l'effetto antipertensivo può risultare ridotto alla fine dell'intervallo di somministrazione. L'effetto ortostatico e la tachicardia sono rari, tuttavia possono verificarsi nei pazienti con deplezione salina o in quelli ipovolemici (vedere paragrafo 4.4). Per taluni pazienti il raggiungimento dell'effetto antipertensivo ottimale può richiedere 3-4 settimane di terapia. Fosinopril sodico e i diuretici tiazidici presentano effetti additivi.
In caso di insufficienza cardiaca, fosinopril sodico migliora i sintomi e la tolleranza allo sforzo nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca e riduce la gravità e la frequenza dei ricoveri dovuti ad essa.
In uno studio condotto su 8 pazienti cirrotici, 20 mg/die di fosinopril per un mese non hanno alterato la funzionalità epatica (alanino-transferasi, gamma-glutamiltranspeptidasi, test di clearance del galattosio e dell'antipirina) o renale.

Efficacia e sicurezza clinica
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
In media, dal 30% al 40% della dose di fosinopril viene assorbito dopo somministrazione orale. La presenza di cibo nel tratto gastrointestinale non influenza l'entità dell'assorbimento di fosinopril, tuttavia la velocità di assorbimento può essere ridotta. L'idrolisi nel metabolita

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

attivo fosinoprilato avviene in maniera rapida e completa a livello della mucosa gastrointestinale e del fegato.
Il tempo necessario a raggiungere la C_{max} non dipende dalla dose, pari a circa tre ore e in linea con il picco dell'inibizione della risposta pressoria all'angiotensina I osservabile da 3 a 6 ore dopo la somministrazione. In seguito a somministrazioni singole o ripetute i parametri di farmacocinetica (C_{max}, AUC) sono direttamente proporzionali alla dose di fosinopril assunta.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Distribuzione
Il fosinoprilato presenta un elevato legame con le proteine plasmatiche (> 95%), un volume di distribuzione relativamente piccolo e un legame trascurabile con la componente cellulare del sangue.

Metabolismo
Un'ora dopo la somministrazione orale di fosinopril sodico, meno dell'1% di fosinopril è presente nel plasma in forma immodificata; il 75% è presente sotto forma del metabolita attivo fosinoprilato, il 15-20% sotto forma di fosinoprilato glucuronide (inattivo) e il rimanente (~5%) sotto forma di 4-idrossimetabolita del fosinoprilato (attivo).

Eliminazione
Dopo somministrazione endovenosa, l'eliminazione di fosinopril avviene sia per via epatica sia renale. Nei pazienti ipertesi con funzionalità renale ed epatica nella norma trattati con dosi ripetute di fosinopril, l'emivita efficace di accumulo del fosinoprilato è risultata in media pari a 11,5 ore. Nei pazienti con insufficienza cardiaca, l'emivita efficace è stata pari a 14 ore. L'eliminazione del fosinopril avviene sia per via epatica sia per via renale.

Gruppi speciali di pazienti
Nei pazienti affetti da insufficienza renale (clearance della creatinina < 80 ml/min/1,73 m^2), la clearance corporea totale è circa pari alla metà di quella osservata nei pazienti con funzionalità renale nella norma, mentre l'assorbimento, la biodisponibilità e il legame con le proteine plasmatiche non mostrano cambiamenti significativi. La clearance del fosinoprilato non varia in rapporto al grado di insufficienza renale; la ridotta eliminazione renale viene compensata dall'aumento di quella epatobiliare. Nei pazienti con insufficienza renale di vario grado, anche terminale (clearance della creatinina < 10 ml/min/1,73 m^2), è stato osservato un lieve aumento dei valori dell'AUC (meno del doppio dei valori normali).
Nei pazienti con insufficienza epatica (alcolismo o cirrosi biliare), l'idrolisi del fosinopril sodico non viene significativamente ridotta, sebbene possa esserlo la velocità; la clearance totale del fosinoprilato è circa pari alla metà di quella osservata nei soggetti con funzionalità epatica nella norma.

5.3 Dati Preclinici di Sicurezza

Dai dati preclinici non emergono rischi particolari per l'uomo in base agli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e cancerogenicità.
Gli studi di tossicità riproduttiva suggeriscono che fosinopril non abbia effetti negativi sulla fertilità e sulla riproduzione nel ratto, e che non sia teratogeno. Se somministrati durante il secondo o terzo trimestre, i farmaci appartenenti alla classe degli ACE-inibitori provocano effetti avversi sulle ultime fasi dello sviluppo del feto, causandone la morte e difetti congeniti, specie a carico del cranio. Sono stati inoltre segnalati casi di fetotossicità, ritardo della crescita intrauterina e pervietà del dotto arterioso. Si ritiene che queste anomalie dello sviluppo siano da attribuirsi in parte all'azione diretta degli ACE-inibitori sul sistema renina-angiotensina del feto e in parte all'ischemia provocata dall'ipotensione materna e dalla diminuzione della perfusione feto-placentare unita al ridotto apporto di ossigeno/nutrienti al feto. Da uno studio nel quale fosinopril è stato somministrato prima dell'accoppiamento e per tutta la gestazione a femmine di ratto, è emersa una maggiore incidenza di morte della prole durante il periodo dell'allattamento. È stato dimostrato che il composto attraversa la placenta e viene escreto nel latte.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Croscarmellosa sodica
Amido pregelatinizzato (mais)
Cellulosa microcristallina
Glicerolo dibeenato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.
Blister: conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.
Contenitore per compresse (PP): tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Blister (Al/PVC/PA/Al): 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 e 100 compresse.
Contenitore per compresse (PP con coperchio di LDPE contenente una sostanza essiccante): 50, 100, 250 e 500 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Speciali precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE INCOMMERCIO

Zentiva Italia S.r.l. - Viale Bodio, 37/b - 20158 Milano

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

10 compresse in blister AL/PVC/PA/AL	AIC n. 037462278
14 compresse in blister AL/PVC/PA/AL	AIC n. 037462280
20 compresse in blister AL/PVC/PA/AL	AIC n. 037462292
28 compresse in blister AL/PVC/PA/AL	AIC n. 037462304
30 compresse in blister AL/PVC/PA/AL	AIC n. 037462316
42 compresse in blister AL/PVC/PA/AL	AIC n. 037462328
50 compresse in blister AL/PVC/PA/AL	AIC n. 037462330
98 compresse in blister AL/PVC/PA/AL	AIC n. 037462342

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

100 compresse in blister AL/PVC/PA/AL	AIC n. 037462355
50 compresse in contenitore PP	AIC n. 037462367
100 compresse in contenitore PP	AIC n. 037462379
250 compresse in contenitore PP	AIC n. 037462381
500 compresse in contenitore PP	AIC n. 037462393

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 Aprile 2009 / Rinnovo: Febbraio 2010

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).