



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FOSINOPRIL DOC Generici 10 mg compresse
FOSINOPRIL DOC Generici 20 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa di FOSINOPRIL DOC Generici contiene 10 mg o 20 mg di fosinopril sale sodico.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa di FOSINOPRIL DOC Generici 10 mg contiene 87 mg di lattosio anidro.

Ogni compressa di FOSINOPRIL DOC Generici 20 mg contiene 174 mg di lattosio anidro.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Le compresse da 10 mg sono bianche e a forma di capsula con incisioni. Su un lato hanno impresso le lettere "APO" e sull'altro lato "FOS-10".

Le compresse da 20 mg sono bianche e di forma ovale. Su un lato hanno impresso le lettere "APO" e sull'altro lato "FOS-20".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il fosinopril sale sodico deve essere somministrato per via orale in singola dose giornaliera.

Come con tutti gli altri farmaci assunti in singola dose giornaliera, deve essere preso approssimativamente alla stessa ora ogni giorno.

L'assorbimento del fosinopril sale sodico non è influenzato dal cibo.

La dose deve essere individualizzata in funzione del profilo del paziente e della risposta pressoria (vedere paragrafo 4.4).

Ipertensione:

Il fosinopril sale sodico può essere usato in monoterapia o in associazione con altre classi di farmaci antipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Pazienti ipertesi non trattati con diuretici:

Dose iniziale

La dose iniziale raccomandata è di 10 mg una volta al giorno. I pazienti con un sistema renina-angiotensina-aldosterone fortemente attivato (in particolare ipertensione renovascolare, deplezione salina e/o di volume, scompenso cardiaco o ipertensione grave) possono mostrare un calo della pressione eccessiva dopo la dose iniziale. L'inizio del trattamento deve avvenire sotto supervisione medica.

Dose di mantenimento

La dose abituale giornaliera va da 10 mg a un massimo di 40 mg somministrati in dose singola. La dose più comune è 20 mg in una singola somministrazione. In generale, se l'effetto terapeutico desiderato non viene raggiunto in un periodo di tre o quattro settimane a un certo livello di dose, la dose può essere ulteriormente aumentata.

Pazienti ipertesi in trattamento concomitante con diuretici:

In seguito all'inizio della terapia con il fosinopril sale sodico, si può verificare ipotensione sintomatica. Questo è più probabile in pazienti in trattamento concomitante con diuretici. Si raccomanda perciò cautela, dal momento che questi pazienti possono essere ipovolemici e/o sale depleti. Se possibile la terapia diuretica deve essere interrotta due o tre giorni prima di iniziare la terapia con il fosinopril sale sodico. In pazienti ipertesi nei quali non è possibile interrompere il diuretico, la terapia con il fosinopril sale sodico deve iniziare alla dose di 10 mg. Devono essere tenuti sotto controllo la funzione renale e il potassio sierico. Le dosi successive di fosinopril sale sodico devono essere aggiustate in funzione della risposta pressoria. La terapia diuretica può essere reintrodotta, se necessario (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.5). Quando si inizia il trattamento in un paziente già in terapia diuretica, si raccomanda che il trattamento con il

fosinopril sale sodico venga iniziato sotto supervisione medica per diverse ore e fino a stabilizzazione della pressione sanguigna.

Insufficienza cardiaca:

In pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, il fosinopril sale sodico deve essere usato come terapia aggiuntiva ai diuretici e, quando appropriato, alla digitale. La dose iniziale raccomandata è 10 mg una volta al giorno, sotto stretta supervisione medica. Se la dose iniziale è ben tollerata, i pazienti devono gradualmente aumentare la dose fino a 40 mg una volta al giorno, in funzione della risposta clinica. La comparsa di ipotensione dopo la dose iniziale non deve precludere una cauta progressione nell'aumento della dose di fosinopril sale sodico, dopo il raggiungimento di un efficace controllo dell'ipotensione.

In pazienti ad alto rischio di ipotensione sintomatica (ad esempio pazienti con deplezione salina con o senza iponatremia, pazienti con ipovolemia o pazienti sottoposti a energica terapia diuretica) queste condizioni devono essere corrette, se possibile, prima della terapia con il fosinopril sale sodico. Il medico può considerare di somministrare una dose iniziale di 5 mg per valutare l'effetto ipotensivo in pazienti ad alto rischio. La dose deve essere successivamente aggiustata fino a raggiungere una risposta ottimale. La funzione renale e il potassio sierico devono essere tenuti sotto controllo (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con insufficienza renale:

Si raccomanda una dose iniziale di 10 mg al giorno, tuttavia è necessaria cautela specialmente con GFR inferiore a 10 ml/min.

Pazienti con funzionalità epatica compromessa:

Si raccomanda una dose iniziale di 10 mg al giorno, tuttavia è necessaria cautela.

Anche se la velocità di idrolisi può risultare ridotta in pazienti con insufficienza epatica, l'estensione dell'idrolisi non è apprezzabilmente ridotta. In questi pazienti si è dimostrata una ridotta clearance epatica del fosinoprilato con aumento compensatorio dell'escrezione renale.

Popolazione pediatrica:

L'uso in questa fascia di età non è raccomandato.

L'esperienza di studi clinici sull'uso del fosinopril in bambini ipertesi con più di 6 anni è limitata (vedere paragrafi 5.1, 5.2 e 4.8). Nei bambini di qualsiasi età, la dose ottimale non è stata determinata. Non è disponibile una dose adatta a bambini di peso inferiore a 50 kg.

Utilizzo negli anziani:

Non è necessaria una riduzione della dose in pazienti con funzione renale ed epatica clinicamente normale poiché non vi sono significative differenze nei parametri farmacocinetici o nell'efficacia antipertensiva del fosinoprilato rispetto ai soggetti più giovani.

Modo di somministrazione

La compressa deve essere ingerita con una sufficiente quantità di liquido (ad esempio un bicchiere d'acqua).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, agli altri ACE inibitori o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Anamnesi di angioedema causato da precedente trattamento con un ACE inibitore
- Angioedema ereditario o idiopatico
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- L'uso concomitante di FOSINOPRIL DOC Generici con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipotensione sintomatica

Raramente è stata osservata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata.

È più probabile che si manifesti ipotensione in un paziente iperteso che riceve il fosinopril sodico se il paziente è ipovolemico, per esempio a causa di una terapia diuretica, dieta iposodica, dialisi, diarrea o vomito, o grave ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafo 4.5 e paragrafo 4.8). L'ipotensione sintomatica è stata osservata in pazienti con insufficienza cardiaca con o senza insufficienza renale. La probabilità di svilupparla è maggiore nei pazienti con insufficienza cardiaca più grave, con conseguente impiego di diuretici dell'ansa, iponatremia o insufficienza renale.

In pazienti con un aumentato rischio di ipotensione sintomatica, l'inizio del trattamento e l'aggiustamento della dose devono essere strettamente monitorati. Considerazioni simili si applicano a pazienti con ischemia cardiaca o cerebrovascolare, nei quali un'eccessiva riduzione della pressione sanguigna può portare ad infarto del miocardio o ad accidente cerebrovascolare.

Se si manifesta ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, deve ricevere una infusione endovenosa di una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0.9%). Un transitorio effetto ipotensivo non è una controindicazione alla somministrazione di dosi successive, che possono essere assunte solitamente senza alcun problema, una volta che la pressione sanguigna sia aumentata dopo espansione volumetrica.

In alcuni pazienti con insufficienza cardiaca la cui pressione sanguigna è normale o bassa, si può manifestare un'ulteriore riduzione della pressione sanguigna sistemica con l'uso di fosinopril sodico. Questo effetto è previsto e non è normalmente una ragione per l'interruzione del trattamento. Se l'ipotensione diventa sintomatica, può essere necessario ridurre la dose o interrompere l'utilizzo di fosinopril sodico.

Stenosi valvolare mitralica e aortica/ cardiomiopatia ipertrofica

Come gli altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), il fosinopril sodico deve essere somministrato con cautela in pazienti con stenosi della valvola mitralica e ostruzione nel flusso sanguigno dal ventricolo sinistro, come in caso di stenosi aortica o cardiomiopatia ipertrofica.

Gravidanza

La terapia con ACE inibitori 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).

Funzione renale alterata

In casi di insufficienza renale, la dose iniziale di fosinopril sodico non deve essere aggiustata. Il monitoraggio di routine del potassio e della creatinina fa parte della normale prassi medica per questi pazienti.

In pazienti con insufficienza cardiaca, l'ipotensione conseguente all'inizio del trattamento con ACE inibitori può portare ad un'ulteriore peggioramento della funzione renale. In questa situazione è stata segnalata insufficienza renale acuta, di solito reversibile.

In alcuni pazienti con stenosi bilaterale delle arterie renali o stenosi dell'arteria dell'unico rene funzionante che sono stati trattati con ACE inibitori, è stato osservato un aumento dell'urea nel sangue e della creatinina sierica di solito reversibili con l'interruzione del trattamento. Questo è probabile soprattutto in pazienti con insufficienza renale. Se il paziente soffre anche di ipertensione renovascolare, si ha un aumentato rischio di grave ipotensione e insufficienza renale. In questi pazienti il trattamento deve iniziare sotto stretta osservazione medica, utilizzando basse dosi incrementate con cautela. Poiché il trattamento con diuretici può contribuire agli effetti sopra menzionati, questo deve essere interrotto e la funzione renale deve essere monitorata durante le prime settimane di trattamento con fosinopril sodico.

Alcuni pazienti ipertesi senza evidenza di preesistente patologia renovascolare, hanno mostrato aumenti dell'urea nel sangue e dei livelli di creatinemia, di solito lievi e transitori, specialmente quando il fosinopril sodico viene somministrato in associazione con un diuretico. Questo è più probabile che avvenga in pazienti con insufficienza renale preesistente. Può essere necessario l'utilizzo di una dose più bassa e/o l'interruzione del diuretico e/o dell'ACE inibitore.

Proteinuria

La proteinuria può manifestarsi in rari casi in pazienti con insufficienza renale preesistente. In caso di proteinuria clinicamente rilevante (maggiore di 1g/giorno) il fosinopril deve essere utilizzato solo dopo una valutazione critica del rapporto rischio/beneficio e con regolare monitoraggio dei parametri clinici e chimici di laboratorio.

Ipersensibilità / angioedema

In rari casi è stato segnalato angioedema del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe in pazienti trattati con ACE inibitori, incluso il fosinopril sodico. Questo effetto può manifestarsi in ogni momento durante il trattamento. In tali casi, l'utilizzo del fosinopril sodico deve essere interrotto immediatamente e si deve iniziare un'adeguata terapia e monitoraggio per assicurare la completa scomparsa dei sintomi prima che il paziente venga dimesso.

Anche nei casi in cui il gonfiore coinvolge solo la lingua, senza problemi respiratori, i pazienti possono ancora aver bisogno di una prolungata osservazione poiché il trattamento con antistaminici e corticosteroidi può dimostrarsi insufficiente.

In casi molto rari, l'angioedema associato a edema della laringe o della lingua ha determinato la morte. I pazienti con coinvolgimento di lingua, glottide o laringe sono probabilmente a rischio di ostruzione delle vie aeree, particolarmente se sono stati sottoposti ad una operazione delle vie aeree. In tali casi deve essere immediatamente iniziata una terapia d'emergenza. Questa terapia può comportare la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento della pervietà delle vie aeree. Il paziente deve essere sottoposto a stretta supervisione medica fino a che i sintomi non scompaiono in modo permanente e totale.

Gli ACE inibitori causano angioedema più spesso in pazienti neri che non in quelli non neri.

I pazienti con anamnesi di angioedema non correlata al trattamento con gli ACE inibitori possono correre un rischio maggiore di angioedema quando trattati con ACE inibitore (vedere paragrafo 4.3 Controindicazioni).

Reazioni anafilattoidi in pazienti in emodialisi

Reazioni anafilattoidi sono state osservate in pazienti dializzati con membrane ad alto flusso (ad es: AN 69) e trattati contemporaneamente con un ACE inibitore. Per questi pazienti si deve considerare l'utilizzo di un diverso tipo di membrana o di una differente classe di farmaci antipertensivi.

Reazioni anafilattoidi durante l'afèresi delle lipoproteine a bassa densità (LDL)

In casi rari, i pazienti che hanno ricevuto gli ACE inibitori durante l'afèresi delle lipoproteine a bassa-densità (LDL) con solfato destrano hanno manifestato reazioni anafilattoidi che li hanno messi in pericolo di vita. Queste reazioni sono evitabili interrompendo temporaneamente il trattamento con ACE inibitori prima di ogni afèresi.

Desensibilizzazione

Pazienti trattati con gli ACE inibitori durante i trattamenti di desensibilizzazione (il veleno degli imenotteri) hanno mostrato reazioni anafilattoidi gravi. Negli stessi pazienti, queste reazioni sono state evitate interrompendo temporaneamente l'utilizzo di ACE inibitori ma si sono ripresentate all'inavvertita risomministrazione del medicinale.

Insufficienza epatica

Alte concentrazioni di fosinopril nel plasma si possono rilevare in pazienti con insufficienza epatica. Molto raramente, gli ACE inibitori sono stati associati a una sindrome che inizia con ittero colestatico o epatite, progredisce in necrosi fulminante e porta (a volte) a morte. Il meccanismo di questa sindrome è sconosciuto. I pazienti trattati con fosinopril sodico che sviluppano ittero o che mostrano un marcato aumento degli enzimi epatici devono interrompere l'utilizzo di fosinopril sodico e ricevere un adeguato follow-up medico.

Neutropenia/agranulocitosi

Neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia sono state rilevate in pazienti trattati con ACE inibitori. La neutropenia raramente si manifesta in pazienti con una normale funzione renale e che non hanno altre complicanze. La neutropenia e l'agranulocitosi sono reversibili dopo l'interruzione degli ACE inibitori. Il fosinopril sodico deve essere somministrato con estrema cautela in pazienti con malattia del collagene vascolare, in pazienti che ricevono un trattamento immunosoppressivo o un trattamento con allopurinolo o procainammide, o con una combinazione di questi fattori complicanti, specialmente se presentano una preesistente insufficienza renale.

Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato serie infezioni, che in alcuni casi non hanno risposto a un intenso trattamento antibiotico. Se il fosinopril sodico viene utilizzato da questi pazienti, è consigliato un monitoraggio periodico del numero delle cellule bianche del sangue e i pazienti devono essere istruiti a segnalare ogni sintomo di infezione.

Razza

Come altri ACE inibitori, il fosinopril sodico può essere meno efficace nell'abbassare la pressione sanguigna dei pazienti di razza nera rispetto a quelli non di razza nera, probabilmente a causa della maggior prevalenza di stati a bassa renina nella popolazione ipertesa di razza nera.

Tosse

La tosse è stata osservata con l'utilizzo degli ACE inibitori. Solitamente, la tosse è non produttiva, persistente e scompare dopo l'interruzione del trattamento. La tosse causata dagli ACE inibitori deve essere considerata come parte della diagnosi differenziale della tosse.

Operazioni / Anestesia

In pazienti sottoposti a operazioni importanti o durante anestesia con sostanze che causano ipotensione, il fosinopril sodico può inibire la formazione di angiotensina II secondaria alla secrezione compensativa di renina. Se si manifesta ipotensione attribuibile a questo meccanismo, si può rimediare attraverso espansione della volemia.

Iperkaliemia

In alcuni pazienti che sono stati trattati con gli ACE inibitori, incluso il fosinopril sodico, sono stati osservati incrementi del potassio sierico. I pazienti a rischio di sviluppo di iperkaliemia sono quelli che soffrono di insufficienza renale, diabete mellito o quelli che utilizzano contemporaneamente diuretici risparmiatori di potassio, supplementi di potassio o sostituti salini che contengono potassio, o quelli che utilizzano altri farmaci che possono essere associati all'aumento del potassio sierico (ad es. eparina). Se l'utilizzo concomitante dei prodotti sopramenzionati è necessario, si raccomanda un monitoraggio regolare del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti diabetici

Nei pazienti diabetici trattati con farmaci antidiabetici orali o insulina, i controlli della glicemia devono essere effettuati molto attentamente durante il primo mese di trattamento con ACE inibitori (vedere paragrafo 4.5).

Litio

L'associazione di litio e fosinopril sodico non è generalmente raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Duplici 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.

Questo farmaco contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi o malassorbimento di glucosio/galattosio non devono utilizzare questo farmaco.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Diuretici

L'effetto antipertensivo è solitamente additivo quando si aggiunge un diuretico al trattamento di un paziente che riceve fosinopril sodico.

In pazienti che stanno già utilizzando i diuretici e specialmente quelli per cui la terapia con i diuretici è stata recentemente istituita, si può manifestare occasionalmente una eccessiva riduzione della pressione del sangue dopo l'aggiunta di fosinopril sodico. La possibilità di sviluppare ipotensione sintomatica quando si utilizza il fosinopril sodico può essere diminuita interrompendo l'utilizzo dei diuretici prima di iniziare il trattamento con il fosinopril sodico (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.2).

Supplementi di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, sostituti salini che contengono potassio o altri medicinali associati all'aumento del potassio sierico (ad es. eparina) (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego - Iperkaliemia)

Sebbene negli studi clinici il potassio sierico rimanesse di solito all'interno dei normali intervalli, l'iperkaliemia si è manifestata in alcuni pazienti. I fattori di rischio per lo sviluppo di iperkaliemia sono insufficienza renale, diabete mellito e utilizzo concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (ad es. spironolattone, triamterene o amiloride), supplementi di potassio o sostituti salini che contengono potassio o altri medicinali associati all'aumento del potassio sierico (ad es. eparina). L'utilizzo dei prodotti sopracitati, particolarmente in pazienti con funzione renale compromessa, può portare ad un significativo incremento dei livelli di potassio sierico.

Se il fosinopril sodico viene somministrato in associazione con diuretici che fanno perdere potassio, l'ipokaliemia può migliorare.

Litio

Si sono osservati, durante l'utilizzo concomitante di litio e ACE inibitori, incrementi reversibili delle concentrazioni nel siero e della tossicità del litio. L'utilizzo concomitante di diuretici tiazidici può aumentare il rischio di tossicità da litio e amplificare la già elevata litio-tossicità dovuto all'utilizzo di ACE inibitori. L'utilizzo di fosinopril sodico in associazione con il litio non è raccomandato ma se l'associazione è necessaria, si devono monitorare attentamente i livelli di litio sierico (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), incluso l'acido acetilsalicilico > 3 g/giorno

La somministrazione cronica di FANS può diminuire l'effetto antipertensivo di un ACE inibitore. I FANS e gli ACE inibitori hanno un effetto additivo sull'aumento del potassio sierico e possono portare a un deterioramento della funzione renale. Questi effetti sono di solito reversibili. Raramente si può manifestare insufficienza renale acuta, specialmente in pazienti con una funzione renale compromessa, come anziani o pazienti disidratati.

Altri farmaci antipertensivi

L'utilizzo concomitante di altri agenti antipertensivi come beta-bloccanti, metildopa, calcio antagonisti e diuretici può aumentare l'effetto antipertensivo.

L'utilizzo concomitante di gliceril trinitrato e altri nitrati o altri vasodilatatori può ridurre ulteriormente la pressione sanguigna.

Antidepressivi triciclici / Antipsicotici / Anestetici

L'utilizzo concomitante di alcuni anestetici, antidepressivi triciclici e antipsicotici con gli ACE inibitori può portare a un ulteriore abbassamento della pressione sanguigna (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

Simpaticomimetici

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

Antidiabetici

Studi epidemiologici indicano che la concomitante somministrazione degli ACE inibitori e di farmaci antidiabetici (insulina, farmaci ipoglicemizzanti orali) può aumentare l'effetto ipoglicemizzante, con rischio di ipoglicemia. Questo fenomeno è più probabile durante le prime settimane di trattamento concomitante e in pazienti con insufficienza renale.

Acido acetilsalicilico, trombolitici, beta bloccanti, nitrati

Il fosinopril sodico può essere utilizzato contemporaneamente con l'acido acetilsalicilico (in dosi cardiologiche), trombolitici, beta bloccanti e/o nitrati.

Immunosoppressori, citostatici, corticosteroidi sistemici o procainamide, allopurinolo

Deve essere evitata l'associazione di fosinopril sodico con medicinali immunosoppressori e/o medicinali che causano leucopenia.

Alcool

L'alcool amplifica l'effetto ipotensivo del fosinopril sodico.

Antiacidi

Gli antiacidi (ad esempio idrossido di alluminio, magnesio idrossido, simeticone) possono impedire l'assorbimento del fosinopril sodico e quindi la somministrazione deve essere separata almeno da due ore.

Esami di laboratorio

Il fosinopril sodico può provocare una sottostima dei livelli sierici di digossina se misurata con saggi che utilizzano il metodo di adsorbimento su carbone (Kit RIA Digi – Tab ® per digossina). Si raccomanda di sospendere il trattamento con il fosinopril sodico alcuni giorni prima di effettuare i test della paratiroide.

Duplici 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).

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 ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio.

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore.

Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo e il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzione 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 osservati per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

Poiché sono disponibili solo dati molto limitati sull'uso di FOSINOPRIL DOC Generici durante l'allattamento, FOSINOPRIL DOC Generici non è raccomandato ed è preferibile ricorrere a trattamenti alternativi con profilo di sicurezza meglio stabilito durante l'allattamento, specialmente quando si allatta un neonato o un neonato pretermine.

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

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare e utilizzare macchinari. Per il rischio di ipotensione come effetto indesiderato, che può causare capogiro, è possibile che il prodotto abbia un effetto negativo sulla capacità di guidare e utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La frequenza delle reazioni avverse elencate di seguito è definita utilizzando la seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Esami diagnostici

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

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

Raro: aumento transitorio dell'emoglobina, iposodiemia

Patologie cardiache

Comune: tachicardia

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

Patologie del sistema emolinfopoietico

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

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

Molto raro: Agranulocitosi

Patologie del sistema nervoso

Comune: capogiri, cefalea

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

Raro: disfasia, disturbi della memoria, disorientamento

Patologie dell'occhio

Non comune: disturbi della visione

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: dolore alle orecchie, tinnito, vertigini

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: tosse

Non comune: dispnea, rinite, sinusite, tracheobronchite

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

Patologie gastrointestinali

Comune: Nausea, vomito, diarrea

Non comune: stitichezza, secchezza delle fauci, flatulenza

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

Molto raro: angioedema intestinale, (sub) ileo

Patologie renali e urinarie

Non comune: insufficienza renale, proteinuria

Raro: disturbi prostatici

Molto raro: insufficienza renale acuta

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: Rash, angioedema, dermatite

Non comune: iperidrosi, prurito, orticaria

Raro: ecchimosi

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: mialgia

Raro: artrite

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: diminuzione dell'appetito, gotta, iperpotassiemia

Patologie vascolari

Comune: ipotensione, ipotensione ortostatica

Non comune: ipertensione, shock, ischemica transitoria

Raro: vampate, emorragia, malattia vascolare periferica

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 di un'estremità

Patologie epatobiliari

Raro: epatite

Molto raro: insufficienza epatica

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: disfunzioni sessuali

Disturbi psichiatrici

Non comune: depressione, confusione

È stato segnalato un complesso di sintomi che può includere uno o più dei seguenti: febbre, vasculite, mialgia, artralgia/arterite, anticorpi antinucleo positivi, aumento della VES, eosinofilia e leucocitosi, eruzione cutanea, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche.

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

I dati sulla sicurezza nella popolazione pediatrica trattata con il fosinopril sono ancora limitati, è stata valutata solo un'esposizione a breve termine. In uno studio clinico randomizzato su 253 bambini e adolescenti di 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%) e iperkaliemia (3,6%), livelli elevati di creatinina sierica (9,2%), livelli elevati di

creatininchinasi sierica (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 del 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Sono disponibili solo dati limitati di sovradosaggio nell'uomo.

Sintomi

Gli effetti associati a un sovradosaggio di ACE inibitori includono ipotensione, shock circolatorio, disturbi elettrolitici, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, vertigini, ansia e tosse.

Trattamento

Il trattamento raccomandato del sovradosaggio è un'infusione endovenosa di una normale soluzione fisiologica. Dopo assunzione di dosi eccessive, i pazienti devono essere tenuti sotto stretta supervisione, preferibilmente in un'unità di terapia intensiva. Devono essere monitorati frequentemente gli elettroliti sierici e la creatinina. Le misure terapeutiche dipendono dalla natura e dalla severità dei sintomi. Gli interventi per prevenire l'assorbimento come la lavanda gastrica, la somministrazione di adsorbenti e di solfato di sodio entro 30 minuti dall'ingestione per accelerare l'eliminazione, devono essere messi in atto se l'ingestione è recente. Se si manifesta ipotensione, il paziente deve essere posto nella posizione di shock e si devono rapidamente reintegrare il volume ematico e i sali. Deve essere preso in considerazione il trattamento con angiotensina II. La bradicardia o le reazioni vagali estese devono essere trattate con la somministrazione di atropina. L'utilizzo di un pacemaker può essere preso in considerazione per il trattamento di una bradicardia resistente. Il fosinoprilato è scarsamente rimosso dal corpo attraverso la dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori, non associati, codice ATC: C09AA09

Meccanismo d'azione

Il fosinopril sodico è un profarmaco, l'estere di un ACE inibitore ad azione prolungata chiamato fosinoprilato. Dopo la somministrazione orale, il fosinopril è metabolizzato velocemente e completamente nell'attivo fosinoprilato.

Il fosinopril sodico contiene un gruppo fosfinico in grado di legarsi in modo specifico al sito attivo dell'enzima convertitore dell'angiotensina peptidil-dipeptidasi, impedendo la conversione del decapeptide angiotensina I all'octapeptide angiotensina II.

La conseguente riduzione dei livelli di angiotensina II porta a una riduzione della vasocostrizione e a una riduzione della secrezione di aldosterone, che può indurre un leggero aumento del potassio sierico e una perdita di sodio e fluidi. Solitamente non vi è cambiamento nel flusso renale del sangue o nel tasso di filtrazione glomerulare.

L'ACE inibizione previene anche la degradazione del potente vasodepressore bradichinina, contribuendo all'effetto antipertensivo: il fosinopril sodico ha azione terapeutica nei pazienti ipertesi con bassi livelli di renina.

In pazienti con insufficienza cardiaca, si assume che gli effetti positivi del fosinopril sodico siano principalmente dovuti alla soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone; l'ACE inibizione determina una riduzione del pre e del post carico.

Effetti farmacodinamici

La somministrazione di fosinopril sodico a pazienti ipertesi porta ad una riduzione della pressione sanguigna sia in posizione supina che eretta, senza un significativo incremento della frequenza cardiaca.

Nell'ipertensione, il fosinopril sodico riduce la pressione sanguigna entro un'ora dalla somministrazione, con effetto massimo che si manifesta entro 3-6 ore. Alla dose usuale giornaliera, l'effetto antipertensivo dura per 24 ore. In alcuni pazienti che ricevono dosi più basse, l'effetto può essere ridotto alla fine dell'intervallo di dose. Gli effetti ortostatici e la tachicardia sono rari ma possono manifestarsi in pazienti con deplezione salina o con ipovolemia (vedere paragrafo 4.4).

In alcuni pazienti l'instaurarsi di un'ottimale riduzione della pressione sanguigna può richiedere 3-4 settimane di terapia. Il fosinopril sodico e diuretici tiazidici hanno effetti additivi.

Nell'insufficienza cardiaca, il fosinopril sodico migliora i sintomi e la tolleranza allo sforzo e riduce la gravità e la frequenza di ospedalizzazioni dovute ad insufficienza cardiaca.

In uno studio di 8 pazienti con cirrosi, il fosinopril 20mg/giorno per un mese non ha determinato cambiamenti epatici (alanina transferasi, gamma-glutamyl-transpeptidasi, test della clearance del galattosio e test della clearance dell'antipirina) o della funzione renale.

Popolazione pediatrica

In uno studio clinico randomizzato in doppio cieco su 252 bambini e adolescenti, di età compresa fra 6 e 16 anni, ipertesi o con pressione sanguigna ai limiti alti della norma, è stata valutata la riduzione della pressione sanguigna 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 sanguigna 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 stata determinata la dose ottimale per i bambini di qualsiasi età. Non è disponibile una dose appropriata per bambini di peso inferiore a 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. VANEPHRON-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

Dopo somministrazione orale, l'estensione di assorbimento di fosinopril va in media dal 30% al 40%. L'assorbimento di fosinopril non è influenzato dalla presenza del cibo nel tratto gastrointestinale, tuttavia la velocità di assorbimento può essere ridotta. Nella mucosa gastrointestinale e nel fegato avviene una rapida e completa idrolisi in fosinoprilato attivo.

Il tempo di raggiungimento della C_{max} è indipendente dalla dose, si raggiunge approssimativamente in tre ore ed è coerente con il picco di inibizione della risposta pressoria dell'angiotensina I che si ha da 3 a 6 ore dopo la somministrazione. Dopo dosi singole o multiple, i parametri farmacocinetici (C_{max} , AUC) sono direttamente proporzionali alla dose di fosinopril assunta.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

Dopo somministrazione endovenosa, l'eliminazione di fosinopril avviene sia per via epatica che renale. In pazienti ipertesi con normale funzione epatica e renale che ricevono dosi ripetute di fosinopril, la $t_{1/2}$ effettiva per l'accumulo di fosinoprilato è risultata in media di 11.5 ore. In pazienti con insufficienza cardiaca, la $t_{1/2}$ effettiva è risultata di 14 ore. L'eliminazione di fosinopril avviene sia attraverso la via renale che epatica.

Altre popolazioni speciali

Insufficienza renale

In pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina < 80 ml/min/1.73 m²), la clearance totale corporea di fosinoprilato è approssimativamente la metà di quella osservata in pazienti con normale funzione renale, mentre non sono stati osservati significativi cambiamenti nell'assorbimento, nella biodisponibilità e nel legame alle proteine plasmatiche. La clearance di fosinoprilato non cambia a seconda della gravità dell'insufficienza renale; la riduzione della eliminazione renale è compensata dall'aumento dell'eliminazione epatobiliare. Un leggero aumento nei valori dell'AUC (meno del doppio dei valori normali) è stato osservato in pazienti con gradi diversi di insufficienza renale, inclusa l'insufficienza renale terminale (clearance della creatinina < 10 ml/min/1.73 m²).

Insufficienza epatica

In pazienti con insufficienza epatica (alcolismo o cirrosi biliare) l'idrolisi del fosinopril sodico non è significativamente ridotta, anche se il tasso di idrolisi può essere ridotto; la clearance totale di fosinoprilato è quasi la metà della clearance osservata in pazienti con normale funzione epatica.

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, di età compresa fra 6 e 16 anni, ai quali sono stati somministrati 0,3 mg/kg di una soluzione di fosinopril.

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici di sicurezza basati su studi convenzionali di farmacologia generale, di tossicità a dose ripetuta, di genotossicità e di potenziale carcinogenico non evidenziano nessun rischio particolare per l'uomo. Gli ACE inibitori come classe hanno dimostrato di causare effetti indesiderati sulle ultime fasi dello sviluppo fetale, che portano a morte fetale e difetti congeniti, specialmente legati al cranio. Sono stati inoltre segnalati fetotossicità, ritardo nella crescita intrauterina e mancata chiusura del dotto arterioso. Queste anomalie nello sviluppo sono probabilmente il risultato di un effetto diretto degli ACE inibitori sul sistema renina-angiotensina fetale e parzialmente anche dell'ischemia dovuta all'ipotensione nella madre, al diminuito flusso sanguigno feto-placentare e al ridotto rifornimento al feto di ossigeno/nutrimiento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio anidro
Crospovidone Type A (E1202)
Zinco stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Bliester alluminio/alluminio: 3 anni
Flacone HDPE: 3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Flacone: tenere il flacone ben chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bliester alluminio/alluminio da 4, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 100 e 400 compresse.
Flaconi HDPE con tappo a vite in PP e gel di silice essiccante, contenenti 30, 60, 100 e 400 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna speciale precauzione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l.
Via Turati 40
20121 Milano
Italia

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

"10 Mg Compresse" 4 Compresse In Bliester Al/Al - AIC n. 038074011
"10 Mg Compresse" 14 Compresse In Bliester Al/Al - AIC n. 038074023
"10 Mg Compresse" 20 Compresse In Bliester Al/Al - AIC n. 038074035
"10 Mg Compresse" 21 Compresse In Bliester Al/Al - AIC n. 038074047
"10 Mg Compresse" 28 Compresse In Bliester Al/Al - AIC n. 038074050
"10 Mg Compresse" 30 Compresse In Bliester Al/Al - AIC n. 038074062
"10 Mg Compresse" 50 Compresse In Bliester Al/Al - AIC n. 038074074
"10 Mg Compresse" 56 Compresse In Bliester Al/Al - AIC n. 038074086
"10 Mg Compresse" 60 Compresse In Bliester Al/Al - AIC n. 038074098
"10 Mg Compresse" 100 Compresse In Bliester Al/Al - AIC n. 038074100
"10 Mg Compresse" 400 Compresse In Bliester Al/Al - AIC n. 038074112
"10 Mg Compresse" 30 Compresse In Flacone Hdpe - AIC n. 038074124
"10 Mg Compresse" 60 Compresse In Flacone Hdpe - AIC n. 038074136
"10 Mg Compresse" 100 Compresse In Flacone Hdpe - AIC n. 038074148
"10 Mg Compresse" 400 Compresse In Flacone Hdpe - AIC n. 038074151
"20 Mg Compresse" 4 Compresse In Bliester Al/Al - AIC n. 038074163
"20 Mg Compresse" 14 Compresse In Bliester Al/Al - AIC n. 038074175

"20 Mg Compresse" 20 Compresse In Blister Al/Al - AIC n. 038074187
"20 Mg Compresse" 21 Compresse In Blister Al/Al - AIC n. 038074199
"20 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Al/Al - AIC n. 038074201
"20 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister Al/Al - AIC n. 038074213
"20 Mg Compresse" 50 Compresse In Blister Al/Al - AIC n. 038074225
"20 Mg Compresse" 56 Compresse In Blister Al/Al - AIC n. 038074237
"20 Mg Compresse" 60 Compresse In Blister Al/Al - AIC n. 038074249
"20 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister Al/A - AIC n. I 038074252
"20 Mg Compresse" 400 Compresse In Blister Al/Al - AIC n. 038074264
"20 Mg Compresse" 30 Compresse In Flacone Hdpe - AIC n. 038074276
"20 Mg Compresse" 60 Compresse In Flacone Hdpe - AIC n. 038074288
"20 Mg Compresse" 100 Compresse In Flacone Hdpe - AIC n. 038074290
"20 Mg Compresse" 400 Compresse In Flacone Hdpe - AIC n. 038074302

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Maggio 2009

Data del rinnovo più recente: Marzo 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Gennaio 2015