

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. IME LIJEKA

FARNOS 10 mg

FARNOS 20 mg

tableta

fosinopril

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

FARNOS, 10 mg tablete

1 tableta sadrži:

Fosinopril natrijum 10 mg

FARNOS, 20 mg tablete

1 tableta sadrži:

Fosinopril natrijum 20 mg

Za listu svih pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Okrugle tablete bijele boje prečnika 8 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje hipertenzije.

Liječenje simptomatskog zatajenja srca.

4.2. Doziranje i način primjene

Hipertenzija

Fosinopril natrijum može se upotrebljavati kao monoterapija ili u kombinaciji sa ostalim klasama antihipertenzivnih lijekova (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Bolesnici sa hipertenzijom koji se ne lječe diureticima

Početna doza

Preporučena početna doza iznosi 10 mg jednom dnevno. Kod bolesnika sa izraženom aktivacijom renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (posebno kod renovaskularne hipertenzije, manjka soli i/ili volumena, srčane dekompenzacije ili teške hipertenzije) može nastupiti izraziti pad krvnog pritiska nakon prve doze. Liječenje je potrebno započeti pod nadzorom ljekara.

Doza održavanja

Uobičajena doza održavanja je 10 mg dnevno kao jednokratna doza. Generalno, ukoliko nije moguće postići željeni terapijski efekat tokom perioda od 3 do 4 nedjelje na određenom nivou doze, doza se može postepeno povećati do maksimalno 40 mg dnevno.

Bolesnici sa hipertenzijom koji se istovremeno lječe diureticima

Nakon uvođenja terapije fosinopril natrijumom može se pojaviti simptomatska hipotenzija. Vjerovatnoća za to je veća kod bolesnika koji istovremeno uzimaju diuretike. Stoga se preporučuje oprez, budući da ovi bolesnici mogu imati manjak volumena i/ili soli. Ukoliko je moguće, diuretike treba ukinuti dva do tri dana prije početka terapije fosinopril natrijumom. Kod bolesnika sa hipertenzijom kod kojih nije moguće prekinuti terapiju diureticima, terapiju fosinopril natrijem natrijumom treba započeti u dozi od 10 mg.

Treba kontrolisati bubrežnu funkciju i nivo kalijuma u serumu. Dalju dozu fosinopril natrijuma treba prilagoditi zavisno d dejstva na krvni pritisak. Po potrebi se terapija diureticima može ponovno započeti (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Ukoliko se liječenje započinje kod bolesnika koji uzima diuretike, preporučuje se započeti liječenje fosinopril natrijumom pod medicinskim nadzorom u prvih nekoliko sati sve dok ne nastupi stabilizacija krvnog pritiska.

Zatajivanje srca

Kod bolesnika sa simptomatskim zatajivanjem srca, fosinopril natrijum se upotrebljava kao dodatna terapija uz diuretike i, kada je to prikladno, digitalis. Preporučena početna doza iznosi 10 mg fosinoprla jednom dnevno, a započinje se pod pažljivim medicinskim nadzorom. Ukoliko je potrebno, doza se može povećati na 20 mg dnevno. Period između povećavanja doze treba biti 3 nedelje. Doza se može postepeno povećavati do maksimalnih 40 mg dnevno.

Ukoliko se početna doza dobro podnosi, kod bolesnika treba, zavisno od kliničkog dejstva, titrirati dozu do 40 mg jednom dnevno. Pojava hipotenzije nakon početne doze ne treba biti razlog za prekid pažljivog titriranja fosinopril natrijuma, nakon uspešnog zbrinjavanja hipotenzije.

Kod bolesnika sa teškim zatajenjem srca (NYHA IV) i bolesnika sa povиšenim rizikom od simptomatske hipotenzije, kao što su bolesnici sa manjkom soli, sa ili bez hiponatrijemije, bolesnika sa hipovolemijom ili bolesnika koji su primali veće doze diuretske terapije, potrebno je pažljivo praćenje i prije započinjanja terapije po mogućnosti ispraviti navedena stanja. Ljekar može razmotriti i dati najnižu moguću dozu kako bi se odredio hipotenzivni učinak u bolesnika visokog rizika. Doza se zatim titrira dok se ne postigne optimalni odgovor. Ordinirajući ljekar može razmotriti i uvođenje početne doze od 5 mg, kako bi se odredilo hipotenzivno dejstvo kod bolesnika sa povиšenim rizikom. U dalnjem toku, potrebno je prilagoditi dozu, sve dok se ne postigne optimalni efekat. Ovim lijekom ne može se postići navedeno doziranje niže od 5 mg, budući da se tableta ne može lomiti na jednakе doze.

Potrebna je kontrola bubrežne funkcije i kalijuma u serumu (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici sa oštećenom funkcijom bubrega

Preporučuje se početna doza od 10 mg dnevno, međutim, savjetuje se oprez, posebno ukoliko je glomerularna filtracija (GFR) manja od 10 ml/min. Doza održavanja treba biti najniža moguća (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici sa oštećenom funkcijom jetre

Preporučuje se početna doza od 10 mg dnevno, ali se savjetuje se oprez. Doza održavanja treba biti najniža moguća (vidjeti dio 5.2).

Djeca i adolescenti (<18 godina)

Sigurnost i djelotvornost primjene kod djece i adolescenata nisu u potpunosti utvrđeni, stoga se ne preporučuje primjena kod djece i adolescenata. Podaci o primjeni fosinoprla u hipertenzivne djece starije od 6 godina su ograničeni (vidjeti dijelove 4.8, 5.1 i 5.2); odgovarajuća doza ne može se preporučiti.

Primjena kod starijih osoba

Nije neophodno smanjenje doze kod starijih osoba sa klinički normalnom funkcijom bubrega i jetre, budući da nisu nađene razlike u farmakokinetskim parametrima ili antihipertenzivnom dejstvu u poređenju sa mlađim ispitanicima. Međutim, ne može se isključiti povećana osjetljivost na terapiju kod starijih osoba.

Način primjene

Fosinopril natrijum se primjenjuje peroralno. Uzima se u jednokratnoj dnevnoj dozi uz čašu vode, svaki put u otprilike isto vrijeme. Hrana ne utiče na resorpciju fosinopril natrijuma. Doza se određuje individualno u skladu sa profilom bolesnika i dejstvom na krvni pritisak.

4.3. Kontraindikacije

Primjena ovog lijeka kontraindikovana je kod sljedećih stanja:

- preosjetljivost na fosinopril natrijum ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1 ili neki drugi inhibitor angiotensin konvertujućeg enzima (ACE),
- anamneza angioedema koji se povezuje sa ranijom primjenom ACE inhibitora,
- nasljedni ili idiopatski angioneurotski edem,
- drugi i treći trimestar trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6),
- istovremena primjena fosinopril natrijuma sa lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindikovana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1),
- istovremena primjena sa sakubitriлом/valsartanom. Liječenje fosinoprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.5)

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Simptomatska hipotenzija

Simptomatska hipotenzija rijetko se susreće kod bolesnika sa nekomplikovanom hipertenzijom. Kao i kod drugih ACE inhibitora, hipotenzija je vjerovatnija ukoliko bolesnik ima manjak elektrolita/volumena, uslijed terapije diureticima, restrikcije soli u hrani, dijalize, proliva ili povraćanja, ili ima tešku hipertenziju zavisnu od renina. Prije započinjanja terapije fosinoprilom, potrebno je korigovati depleciju volumena i/ili elektrolita. Prolazna hipotenzivna reakcija ne predstavlja kontraindikaciju za dalje doze, koje se obično bez poteškoća mogu dati nakon nadoknade elektrolita i/ili volumena.

Kod bolesnika sa kongestivnim zatajivanjem srca, sa ili bez pridruženog zatajivanja bubrega, terapija ACE inhibitorm može uzrokovati izraženu hipotenziju koja može biti povezana sa oligurijom, azotemijom i rijetko sa akutnim zatajenjem bubrega i smrti. U tih bolesnika terapiju fosinoprilom treba započeti uz pažljiv nadzor; bolesnici se trebaju pratiti tiokom prve 2 nedelje liječenja i kod svakog povećanja doze fosinoprla ili diuretika. Kod bolesnika sa normalnim ili sniženim krvnim pritiskom koji su liječeni diureticima ili imaju hiponatrijemiju, potrebno je razmotriti smanjenje doze diuretika.

Slične napomene važe i za bolesnike sa ishemiskom bolešću srca ili cerebrovaskularnom bolešću, u kojih prekomjeran pad krvnog tlaka može dovesti do infarkta miokarda ili cerebrovaskularnog inzulta.

Hipotenzija obično ne predstavlja razlog za prekid terapije fosinoprilom. Učinak je najveći u početku liječenja, a stabilizuje se tokom 1-2 nedelje i obično se postiže odgovarajući nivo krvnog pritiska, bez smanjenja terapijskog dejstva.

Stenoza aortnog i mitralnog zališka / hipertrofisksa kardiomiopatija

Kao i druge ACE inhibitore, fosinopril natrijum treba davati sa oprezom kod bolesnika sa stenozom mitralnog zališka i opstrukcijom izgonskog trakta lijevog ventrikla, poput aortne stenoze ili hipertrofiskske kardiomiopatije.

Oštećena funkcija bubrega

U slučaju oštećene funkcije bubrega nije neophodno prilagođavanje početne doze fasinopril natrijuma. Rutinska kontrola kalijuma i kreatinina kod ovih bolesnika sastavni su dio medicinskog praćenja.

U bolesnika sa teškim zatajivanjem srca, čija renalna funkcija može zavisiti od aktivnosti sistema renin-angiotenzin-aldosteron lječenje ACE inhibitorom može biti povezano sa oligurijom i ili progresivnom azotemijom sa akutnim zatajivanjem bubrega i ili smrću.

Kod nekih bolesnika sa bilateralnom stenozom renalne arterije ili sa stenozom arterije za solitarni bubreg koji su liječeni ACE inhibitorima, opisani su porasti azota iz uree i kreatinina u serumu, koji su nakon prekida terapije obično reverzibilni. To je posebno vjerovatno kod bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom. Ukoliko je prisutna i renovaskularna hipertenzija, postoji povišen rizik teške hipotenzije i insuficijencije bubrega. Kod ovih bolesnika lječenje treba započeti pod pažljivim medicinskim nadzorom sa niskim dozama i uz pažljivu titraciju doze. Budući da lječenje diureticima može biti faktor koji doprinosi gore navedenim stanjima, u toku nedjelja terapije fasinopril natrijumom iste treba ukinuti i kontrolisati funkciju bubrega.

Neki bolesnici sa hipertenzijom koji nemaju očitu predhodno prisutnu renalnu vaskularnu bolest razvijaju porast uree i kreatinina u serumu, koji je obično manje izražen i prolazan, kada se fasinopril natrijum daje istovremeno sa diuretikom. To je vjerovatnije kod bolesnika sa predhodno prisutnim oštećenjem funkcije bubrega. Može biti potrebno smanjenje doze i ili prekid terapije diuretikom i ili ACE inhibitorom.

Kalijum u serumu

ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalemiju jer inhibiraju otpuštanje aldosterona. Taj učinak obično nije značajan u bolesnika koji imaju normalnu bubrežnu funkciju. Međutim, u bolesnika sa oštećenom bubrežnom funkcijom, dijabetesom mellitusom, hipoaldosteronizmom i ili bolesnika koji uzimaju nadoknadu kalijuma (uključujući nadoknadu soli), diuretike koji štede kalijum, trimetoprim ili kotrimoksazol (poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol) i posebno antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora, može doći do hiperkalemije. Diuretike koji štede kalijum i blokatore angiotenzinskih receptora treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji se liječe ACE inhibitorima, uz praćenje nivoa kalijuma u serumu i bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.5).

Dvostruka blokada Sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzinskih II receptora ili aliskirena povećava rizik pojave hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombinovanom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzinskih II receptora ili aliskirena zbog toga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se provoditi samo pod nadzorom specijaliste i uz učestalo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih II receptora ne smiju se primjenjivati istovremeno u bolesnika sa dijabetičkom nefropatijom.

Proteinurija

Kod bolesnika sa predhodno postojećim oštećenjem funkcije bubrega može se u rijetkim slučajevima pojaviti proteinurija. U slučaju klinički relevantne proteinurije (veće od 1 g/dan), fasinopril se smije upotrijebiti tek nakon pažljive procjene odnosa koristi i rizika, uz redovni nadzor kliničkih i laboratorijskih biohemijskih parametara.

Preosjetljivost /angioedem

Kod bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući i fosinopril natrijum, rijetko su opisani slučajevi angioedema lica, usana, jezika, glotisa, larinks, opstrukcije disajnih puteva koja može biti fatalna i/ili oticanja ekstremiteta. Neophosno je odmah prekinuti uzimanje fosinopril natrijuma i započeti sa odgovarajućim liječenjem i nadzorom sve do potpunog povlačenja simptoma. Čak i u slučajevima kod kojih dolazi samo do oteknuća jezika, bez poremećaja disanja, može biti potrebno produženo praćenje bolesnika.

Oticanje lica, usta, usana i ekstremiteta obično se povuklo nakon prekida liječenja fosinopril natrijumom; u nekim slučajevima bilo je potrebno liječenje.

Istovremena primjena ACE inhibitora sa sakubitriлом/valsartanom je kontraindikovana zbog povećanog rizika pojave angioedema. Liječenje sakubitriлом/valsartanom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze fosinoprla. Liječenje fosinoprlom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitriла/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5),

Istovremena primjena ACE inhibitora sa racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik pojave angioedema (npr. oticanja disajnih puteva ili jezika, koje može i ne mora biti praćeno poremećajem disanja) (vidjeti dio 4.5). Potreban je oprez kod uvođenja liječenja racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom u bolesnika koji već uzima ACE inhibitor.

ACE inhibitori češće uzrokuju angioedem kod bolesnika crne rase, u poređenju sa ostalim rasama.

Bolesnici sa anamnezom angioedema koji nije bio povezan sa terapijom ACE inhibitorima imaju povećan rizik angioedema za vrijeme uzimanja ACE inhibitora (vidjeti dio 4.3).

Intestinalni angioedem

Kod pacijenata liječenih ACE inhibitorima intestinalni angioedem bio je rijetko prijavljen. Pacijenti su to opisali kao abdominalnu bol, sa ili bez mučnine ili povraćanja, a u nekim slučajevima bez predstojeće istorije bolesti angioedema lica i uz normalne nivoe C1 esteraze. Angioedem se dijagnostikuje CT-om, ultrazvukom ili pri operaciji. Simptomi su se povukli nakon prekida liječenja ACE inhibitorom. Zbog svega navedenog, u diferencijalnoj dijagnozi bolesnika sa abdominalnim bolovima treba uzeti u obzir angioedem izazvan primjenom ACE inhibitora.

Anafilaktoidne reakcije tokom desenzitizacije

Kod bolesnika koji su uzimali ACE inhibitore za vrijeme liječenja desenzitizacijom (npr. *hymenoptera* otrov), prijavljeni su slučajevi dugotrajnih anafilaktoidnih reakcija opasnih po život. Kod istih bolesnika su ove reakcije izbjegnute privremenim prekidom uzimanja ACE inhibitora, ali su se ponovno pojavile nakon nemjerne ponovne primjene lijeka. Zbog toga je kod desenzitizacije potreban oprez kod pacijenata koji uzimaju ACE inhibitor.

Anafilaktoidne reakcije tokom visokoprotične dijalize/afereze lipoproteina

Anafilaktoidne reakcije opisane su kod bolesnika koji su dijalizirani na visokoprotičnim membranama i istovremeno liječeni ACE inhibitorima. Rijetko je opisana po život opasna anafilaktoidna reakcija kod bolesnika koji su uzimali ACE inhibitore za vrijeme LDL afereze sa dekstran sulfatom. Kod takvih bolesnika je potreban oprez i primjena neke druge vrste membrane za dijalizu ili druge klase antihipertenzivnih lijekova.

Zatajivanje jetre

Vrlo rijetko su ACE inhibitori povezani sa sindromom koji počinje holestatskom žuticom ili hepatitisom i napreduje do fulminantne nekroze i (ponekad) smrti. Mehanizam nastanka ovog sindroma nije protumačen. Kod bolesnika koji primaju fosinopril natrijum i razviju žuticu ili značajan porast jetrinih

enzima, uzimanje fosinopril natrijuma treba prekinuti i nastaviti sa odgovarajućim ljekarskim kontrolama i praćenjem.

Neutropenijska / agranulocitoza

Kod bolesnika koji su uzimali ACE inhibitore opisani su neutropenijska / agranulocitoza, trombocitopenija i anemija (depresija koštane srži). Češće se pojavljuje kod bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega, posebno onih sa istovremenom kolagenskom vaskularnom bolešću, na terapiji imunosupresivima, alopurinolom ili prokainamidom pa se kod ovih bolesnika fosinopril natrijum smije uzimati samo uz najveći oprez. Neki od ovih bolesnika razvili su ozbiljne infekcije koje u nekoliko slučajeva nisu reagovale na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ukoliko se fosinopril natrijum upotrebljava kod takvih bolesnika, savjetuje se redovna kontrola vrijednosti leukocita, dok bolesnicima treba napomenuti da prijave svaki znak infekcije.

Rasa

Kao i kod ostalih ACE inhibitora, fosinopril natrijum može biti manje efikasan u snižavanju krvnog pritiska kod bolesnika crne rase, nego kod ostalih rasa, budući da u populaciji crne rase vjerovatno postoji veća učestalost stanja sa sniženim vrijednostima renina.

Kašalj

Kašalj je opisan kod primjene ACE inhibitora. Karakteristično je kašalj neproduktivan, uporan i prestaje nakon prekida terapije. Kašalj indukovani ACE inhibitorima treba vrednovati u sklopu diferencijalne dijagnoze kašlja.

Hirurški zahvati / anestezija

Kod bolesnika kod kojih su planirani veći hirurški zahvati ili za vrijeme anestezije lijekovima koji uzrokuju hipotenziju, fosinopril natrijum može blokirati stvaranje angiotenzina II uslijed kompenzatornog otpuštanja renina i pojačati hipotenziju. Ukoliko se pojavi hipotenzija i smatra se da je ona posljedica navedenog mehanizma, istu je moguće ispraviti ekspanzijom volumena.

Bolesnici sa šećernom bolešću

Kod dijabetičara koji se liječe peroralnim antidiabeticima ili insulinom, potrebne su česte kontrole glikemije tokom prvog mjeseca liječenja ACE inhibitorom (vidjeti dio 4.5).

Litijum

Kombinacija litijuma i fosinopril natrijuma generalno se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Trudnoća

Liječenje ACE inhibitorima ne bi se smjelo započinjati u toku trudnoće. Osim ukoliko se ACE inhibitori ne smatraju neophodnima, bolesnice koje planiraju trudnoću treba da pređu na drugu antihipertenzivnu terapiju koja ima ustanovljen sigurnosni profil tokom trudnoće. Kada se potvrdi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima treba odmah prestati i, ako je potrebno, započeti drugu terapiju (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Fetalna / neonatalna oboljenja i smrtnost

Kada se primjenjuju tokom trudnoće, ACE inhibitori mogu uzrokovati povrede pa čak i smrt u toku razvoja fetusa.

Pedijskijska populacija

Primjena fosinoprla u ovoj starosnoj grupi ne preporučuje se jer nema dovoljno podataka o efikasnosti i bezbjednosti.

Starije osobe

Nisu zabilježene razlike u efikasnosti i bezbjednosti između starijih bolesnika (65 godina i starijih) i mlađih bolesnika, među bolesnicima koji su primali fosinopril natrijum u kliničkim ispitivanjima. Ipak, ne može se isključiti povećana osjetljivost nekih starijih pojedinaca.

Laktoza

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici sa rijetkim nasljednim problemima netolerancije galaktoze, deficijencijom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Lijekovi koji povećavaju rizik pojave angioedema

Istovremena primjena ACE inhibitora sa sakubitriлом/valsartanom je kontraindikovana jer povećava rizik pojave angioedema (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Istovremena primjena ACE inhibitora sa racekadoltrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik pojave angioedema (vidjeti dio 4.4).

Diuretici

Ukoliko se terapiji fosinopril natrijumom dodaje diuretik, antihipertenzivno dejstvo je obično aditivno.

Kod bolesnika koji već uzimaju diuretike, a posebno onih kod kojih je diuretska terapija nedavno uvedena, kao i kod onih na dijalizi i onih koji su na dijeti sa znatno smanjenim unosom soli, može se ponekad javiti prekomjeran pad krvnog pritiska nakon dodavanja fosinopril natrijuma obično u toku sat vremena nakon primjene lijeka. Mogućnost simptomatske hipotenzije kod fosinopril natrijuma može se smanjiti prekidom diuretske terapije 2-3 dana prije početka liječenja fosinopril natrijumom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.2).

Ukoliko se fosinopril natrijum daje zajedno sa diuretikom koji dovodi do gubitka kalijuma, hipokalemija uzrokovana diuretikom može se ublažiti.

Diuretici koji štede kalijum, nadoknade kalijuma ili naknade soli koje sadrže kalijum (vidjeti dio 4.4.)

Iako vrijednosti kalija u serumu obično ostaju unutar granica normale, u nekih bolesnika liječenih fosinoprilom može se javiti hiperkalemija. Diuretici koji štede kalijum (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid, eplerenon), naknade kalijuma ili nadoknade soli koji sadrže kalijum mogu značajno povisiti vrijednosti kalijuma u serumu. Potreban je oprez i kada se fosinopril primjenjuje istovremeno sa drugim lijekovima koji povećavaju nivo kalijuma u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim djeluje poput diureтика koji štedi kalijum kao što je amilorid. Stoga se kombinacija fosinoprla sa navedenim lijekovima ne preporučuje. Ako je istovremena primjena indikovana, treba ih primjenjivati uz oprez i učestalo praćenje nivoa kalijuma u serumu.

Ciklosporin

U toku istovremene primjene ACE inhibitora i ciklosporina može se javiti hiperkalemija. Preporučuje se praćenje nivoa kalijuma u serumu.

Heparin

U toku istovremene primjene ACE inhibitora i heparina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje nivoa kalijuma u serumu.

Blokatori angiotenzinskih II receptora ili aliskiren

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) kombinovanom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzinskih II receptora ili aliskirena povezana sa većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega), u poređenju sa primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Litijum

Za vrijeme istovremenog davanja litijuma i ACE inhibitora opisan je reverzibilan porast koncentracije litijuma u serumu i toksičnosti. Istovremeno uzimanje tiazidskih diuretika može povećati rizik pojave toksičnosti litijuma i pojačati već povećanu toksičnost litijuma sa ACE inhibitorima. Ne preporučuje se primjena fasinopril natrijuma sa litijumom, ali, ukoliko je kombinacija neophodna, neophodna je česta kontrola nivoa litijuma u serumu (vidjeti dio 4.4).

Nesteroidni protivupalni lijekovi (NSAIL), uključujući acetilsalicilnu kiselinu > 3 g/dan

Hronična primjena NSAIL-a može smanjiti antihipertenzivno dejstvo ACE inhibitora. NSAIL i ACE inhibitori pokazuju aditivno dejstvo na porast kalijuma u serumu i mogu dovesti do pogoršanja bubrežne funkcije. Ovi efekti su obično reverzibilni. Rijetko može doći do zatajivanja bubrega, osim kod bolesnika sa oštećenom bubrežnom funkcijom, kao što su starije i dehidrirane osobe. Stoga je pri primjeni fasinoprla i NSAIL-a potrebno redovno kontrolisanje funkcije bubrega.

Ostali antihipertenzivni lijekovi

Kombinacija sa ostalim antihipertenzivima, kao što su beta-blokatori, metildopa, kalcijumski antagonisti i diuretici, mogu povećati antihipertenzivno dejstvo.

Istovremena primjena gliceril-trinitrata i ostalih nitrata, ili drugih vazodilatatora, može dodatno sniziti krvni pritisak.

Triciklički antidepresivi / antipsihotici / anestetici

Istovremena primjena određenih anestetika (vidjeti dio 4.4), tricikličkih antidepresiva i antipsihotika zajedno sa ACE inhibitorima, može dovesti do dodatnog sniženja krvnog pritiska.

Ssimpatikomimetici

Ssimpatikomimetici mogu smanjiti antihipertenzivno dejstvo ACE inhibitora. Preporučuju su redovne provjere krvnog pritiska.

Antidiabetici

Epidemiološke studije ukazuju da istovremeno davanje ACE inhibitora i antidiabetika (insulin, peroralni hipoglikemici) može uzrokovati povećano dejstvo na sniženje glukoze u krvi sa rizikom hipoglikemije. Vjerovatnoća pojave ovog fenomena veća je tokom prvih nedjelja kombinovanog liječenja i kod bolesnika sa oštećenom bubrežnom funkcijom.

Acetilsalicilna kiselina, trombolitici, beta-blokatori, nitrati

Fasinopril natrijum smije se uzimati zajedno sa acetilsalicilnom kiselinom (u kardiološkim dozama), tromboliticima, beta-blokatorima i/ili nitratima.

Imunosupresivi, citostatici, sistemska kortikosteroidi ili prokainamid, alopurinol

Kombinaciju fosinopril natrijuma sa imunosupresivnim lijekovima i/ili lijekovima koji mogu uzrokovati leukopeniju treba izbjegavati.

Alkohol

Alkohol pojačava hipotenzivno dejstvo učinak fosinopril natrijuma.

Antacidi

Antacidi (npr. aluminijum hidroksid, magnezijum hidroksid, simetikon) mogu poremetiti resorpciju fosinoprila, pa zbog toga ova dva lijeka treba uzeti sa razmakom od najmanje dva sata.

Ostali lijekovi

Bioraspoloživost nevezanog fosinoprila ostaje nepromijenjena poslije istovremene primjene acetilsalicilne kiseline, hlortalidona, cimetidina, digoksina, metoklopramide, nifedipina, propranolola, propantelina ili varfarina.

Interakcije sa laboratorijskim pretragama

Fosinopril natrij može uzrokovati lažno niske vrijednosti nivoa digoksina u serumu, ukoliko se koriste pretrage metodom resorpcije uglja. Umjesto toga mogu se koristiti drugi testovi na bazi antitijela. Preporučuje se prekid primjene fosinopril natrijuma nekoliko dana prije izvođenja pretraga paratiroidnih žlijezda jer fosinopril može da interferira sa metabolizmom kalcijuma.

4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Primjena ACE inhibitora se ne preporučuje u toku prvog trimestra trudnoće (vidjeti dio 4.4). Primjena ACE inhibitora je kontraindikovana u toku drugog i trećeg trimestra trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Epidemiološki podaci koji se odnose na eventualni rizik pojave teratogenosti poslije izlaganja ACE inhibitorima u toku prvog trimestra trudnoće nisu doveli do zaključka, ali se malo povećanje rizika ne može isključiti. Osim ako se nastavak primjene ACE inhibitora smatra suštinski značajnim, pacijenti koji planiraju trudnoću treba da promijene terapiju na alternativne lijekove koji imaju utvrđen profil bezbjednosti za primjenu u trudnoći. Kada se utvrdi trudnoća primjenu ACE inhibitora treba odmah prekinuti i, ako je potrebno, početi alternativnu terapiju.

Izlaganje ACE inhibitoru u toku drugog i trećeg trimestra trudnoće izaziva fetotoksičnost kod ljudi (smanjenje funkcije bubrega, oligohidramnios, usporeno okoštanje lobanje) i neonatalnu toksičnost (otkazivanje bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (vidjeti dio 5.3.). Ako dođe do izlaganja ACE inhibitoru od drugog trimestra trudnoće, preporučuje se provjera funkcije bubrega i lobanje ultrazvukom. Novorođenčad majki koje su uzimali ACE inhibitore treba pažljivo pratiti zbog pojave hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Dojenje

Fosinopril se izlučuje u mlijeku dojilja. Zbog veoma ograničenih podataka koji se odnose na upotrebu fosinoprila u toku dojenja, ne preporučuje se primjena fosinoprla. Preporučuje se primjena alternativnih lijekova sa bolje utvrđenim profilom bezbjednosti posebno prilikom dojenja prevremeno rođenog djeteta.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama

Iako se ne očekuje direktni uticaj fosinoprila na vožnju i rukovanje mašinama, on može dovesti do neželjenih dejstava kao što su vrtoglavica ili hipotenzija. To posebno može biti slučaj u početku liječenja,

kod povećanja doze, zamjenom drugih lijekova i u slučaju istovremenog uzimanja alkohola, u zavisnost od osjetljivosti osobe.

4.8. Neželjena dejstva

Kod pacijenata liječenih fosinoprilom neželjena dejstva su generalno blaga i prolazna.

Veoma često: ≥1/10
Često: ≥ 1/100, < 1/10
Manje često: ≥1/1000, <1/100
Rijetko: ≥1/10000, <1/1000
Veoma rijetko: <1/10000 uključujući pojedinačne slučajeve
Nepoznato: ne može se odrediti na osnovu dostupnih podataka.

Klasifikacija sistema organa	Frekvencija	MedDRA pojmovi
Infekcije i infestacije	Često	Infekcije gornjeg dijela disajnog trakta, faringitis, rhinitis, virusna infekcija
	Nepoznato	Pneumonija, laringitis, sinusitis, traheobronhitis
Poremećaj krvi limfnog sistema	Rijetko	Prolazna anemija, eozinofilija, leukopenija, limfadenopatijska, neutropenija, trombocitopenija
	Vrlo rijetko	Agranulocitoza
Poremećaj metabolizma i ishrane	Manje često	Giht, poremećaj apetita, varijacije tjelesne težine, smanjen apetit, hiperkalemija
	Rijetko	Hiponatremija
Psihijatrijski poremećaji	Često	Promjene raspoloženja, poremećaj spavanja
	Rijetko	Depresija, konfuzija, poremećaj ponašanja
Poremećaji nervnog sistema	Često	Omaglica, glavobolja, parestezije
	Manje često	Sinkopa, poremećaj ravnoteže, pospanost, tremor, poremećaji ukusa
	Rijetko	Disfazija, poremećaj pamčenja, dezorientacija
	Vrlo rijetko	Tranzitorni ishemični napad, cerebralni infarkt, cerebrovaskularni incident
Poremećaji oka	Često	Poremećaj oka, smetnje vida
Poremećaj uha i lavirinta	Manje često	Tinitus, vrtoglavica, bol u uhu
Poremećaji srca	Često	Aritmija, palpitacije, angina pektoris
	Manje često	Tahikardijska, infarkt miokarda, poremećaji provođenja
	Nepoznato	Zastoj srca, kardiorespiratorni zastoj
Vaskularni poremećaji	Često	Hipotenzija, ortostatska hipotenzija
	Manje često	Šok, hipertenzija, tranzitorna ishemija
	Rijetko	Krvarenje, naleti crvenila, periferna vaskularna bolest
	Nepoznato	Hipertenzivna kriza
Respiratorični, torakalni i medijastinalni poremećaji	Često	Kašalj, poremećaj sinusa
	Manje često	Dispneja
	Rijetko	Bronhospazam, epistaksia, laryngitis/promuklost, kongestija pluća
	Nepoznato	Disfonija, pleuralni bol
Gastrointestinalni poremećaji	Često	Mučnina, povraćanje, proliv, abdominalni

		bol, dispepsija, disgeusija
	Manje često	Konstipacija, flatulencija, suva usta, privremeni gubitak ukusa
	Rijetko	Lezije u ustima, pankreatitis, otok jezika, distenzija abdomena, disfagija
	Veoma rijetko	Intestinalni angioedema, (sub)ileus
	Nepoznato	Oralni poremećaj
Poremećaji jetre i žuči	Rijetko	Hepatitis
	Vrlo rijetko	Zastoj jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Ospa, angioedema, dermatitis
	Manje često	Hiperhidroza, svrab*, koprivnjača*
	Rijetko	Ekhimoza
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Često	Bol u mišićima i kostima, mijalgija
	Manje često	Spazmi mišića, slabost skeletnih mišića
	Rijetko	Artritis
Poremećaj bubrega i mokraćnog sistema	Često	Poremećaj mokrenja
	Manje često	Zastoj bubrega, proteinurija
	Vrlo rijetko	Akutni zastoj bubrega
Poremećaj reproduktivnog sistema i dojke	Manje često	Seksualna disfunkcija
	Nepoznato	Poremećaj prostate
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Bol u grudnom košu (nekardijalni), astenija, umor, edem
	Manje često	Povišena temperatura, periferni edem
	Nepoznato	Bol
Pretrage	Često	Porast alkalne fosfataze, porast bilirubina, porast LDH, porast transaminaza
	Manje često	Porast tjelesne težine, porast uree u krvi, povećanje kreatinina u serumu, prolazni pad hemoglobin, pad hematokrita

*Opisan je skup simptoma koji mogu uključivati jedno ili više od navedenog: povišena temperatura, vaskulitis, mijalgija, artralgija/artritis, pozitivna antinuklearna protitijela (ANA), porast brzine sedimentacije eritrocita (SE), eozinofilija i leukocitoza, osip, fotosenzibilnost ili druge dermatološke manifestacije.

Starije osobe

Tokom kliničkih ispitivanja sa fasinopril natrijumom, incidencija štetnih događaja kod starijih osoba (>65 godina) je bila slična onoj kod mlađih bolesnika.

Hipotenzija ili sinkopa bile su posljedica prekida terapije kod 0,3% bolesnika.

Kompleksni simptomi kašla, bronhospazma i eozinofilije su uočeni kod dva bolesnika koji su uzimali fasinopril.

Pedijatrijska populacija

Bezbjednosni podaci pedijatrijske populacije koji uzimaju fasinopril još su uvijek ograničeni, budući da su ocijenjeni samo u kratkoročnoj izloženosti. U randomiziranom kliničkom ispitivanju na 253 djece i adolescenata starosti od 6 do 16 godina, u dvostruko slijepoj fazi ispitivanja koje je trajalo 4 nedjelje, dogodili su se sljedeći neželjeni događaji: glavobolja (13,9%), hipotenzija (4,8%), kašalj (3,6%) i hiperkalemija (3,6%), povišeni nivoi serumskog kreatinina (9,2%), povišeni nivoi serumske kreatinin kinaze (2,9%). Za razliku od odraslih, u ovom ispitivanju prijavljene su ovi povišeni nivoi kreatininkinaze (čak iako su prolazne i bez kliničkih simptoma). Dugoročno dejstvo fasinoprla na rast, pubertet i opšti razvoj nisu bili ispitivani.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjeno obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Velika Mlađenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9. Predoziranje

Simptomi

Simptomi povezani sa predoziranjem ACE inhibitorima mogu uključiti hipotenziju, cirkulacijski šok, poremećaje elektrolita, zatajivanje bubrega, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, vrtoglavicu, anksioznost i kašalj.

Lječenje

Preporučeno liječenje predoziranja zavisi od vrste i težine simptoma, a liječenje je simptomatsko i suportivno. Nakon unosa prevelike doze, primjenu lijeka treba prekinuti i bolesnike treba strogo kontrolisati. Preporučuje se primjena mjera za sprječavanje resorpcije poput emeze i/ili ispiranja želuca, kao i mjera za korigovanje hipotenzije.

Fosinoprilat se vrlo slabo uklanja iz tijela hemodializom ili peritonealnom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

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

ATC kod: CO9A A09

Mehanizam dejstva

Fosinopril natrijum je estarski proliječnik dugodjelujućeg ACE inhibitora, fosinoprilata. Nakon peroralnog davanja, fosinopril se brzo i u cijelosti metabolizuje u aktivni fosinoprilat. Fosinopril natrijum sadrži fosfiničku grupu koja ima sposobnost specifičnog vezivanja na aktivno mjesto peptidil dipeptidaze angiotensin konvertujućeg enzima (ACE) čime sprječava pretvaranje dekapeptida angiotenzina I u oktapeptid angiotenzin II. Rezultirajuće smanjenje nivoa angiotenzina II dovodi do smanjenja vazokonstrikcije i smanjenja izlučivanja aldosterona, što može dovesti do blagog porasta kalijuma u serumu i gubitka natrijuma i vode. Obično ne dolazi do promjene u bubrežnom protoku ili brzini glomerularne filtracije.

Inhibicija ACE takođe utiče na razgradnju bradičinina, snažnog vazodepresora, što doprinosi antihipertenzivnom dejstvu. Fosinopril djeluje kod pacijenata sa hipertenzijom koji imaju nizak nivo renina.

Farmakodinamska dejstva

Davanje fosinopril natrijuma bolesnicima sa hipertenzijom dovodi do smanjenja krvnog pritiska kako u stojećem, tako i u ležecem položaju, bez značajnijeg porasta srčane frekvencije.

Antihipertenzivno dejstvo nastaje jedan sat poslije uzimanja jedne doze. Najveći efekat nastaje poslije 3 do 6 sati. Sa preporučenim dnevnim doziranjem antihipertenzivno dejstvo traje 24 sata. Kod nekih

bolesnika koji uzimaju niže doze efekat može biti manji na kraju intervala doziranja. Ortostatski efekti i tahikardija su rijetki ali se mogu pojaviti kod pacijenata sa deplecijom soli ili hipovolemijom (vidjeti dio 4.4). Kod nekih bolesnika terapija do postizanja optimalnog krvnog pritiska može trajati 3-4 nedjelje.

Fosinopril i tiazidni diuretici imaju aditivno dejstvo.

Kod otkazivanja srca fosinopril poboljšava simptome i toleranciju na vježbanje, smanjuje ozbiljnost otkazivanja srca i frekvenciju hospitalizacije zbog otkazivanja srca.

U studiji kod 8 bolesnika sa cirozom jetre, fosinopril 20 mg/dan tokom jednog mjeseca nije promijenio vrijednosti pokazatelja funkcije jetre (alanin transferaza, gama-glutamil-transferaza, test klirensa galaktoze i test klirensa antipirina tj. fenazona) ili bubrega.

Kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom koji su liječeni diureticima sa ili bez digitalisa, primjena fosinopril natrijuma dovela je do povećanja udarnog volumena, pada plućnog kapilarnog pritiska i promjenom sistemskog vaskularnog otpora. To je dovelo do hemodinamskog rasterećenja srca (istovremeni pad preopterećenja i naknadnog opterećenja) i poboljšanja simptomatologije. Primjena fosinopril natrijuma jednom dnevno dovela je do produženog pozitivnog hemodinamskog efekta preko 24 sata kod bolesnika koji su liječeni tokom 10 nedjelja. Usprkos smanjenom pritisku punjenja ventrikula došlo je do smanjene frekvencije srca i povećanja indeksa udarnog volumena u odnosu na početne vrijednosti. Nije uočena tahifilaksija.

Dva velika randomizovana kontrolisana klinička ispitivanja (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) ispitivala u primjenu kombinacije ACE inhibitora sa blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET studija je urađena na pacijentima koji su ranije imali kardiovaskularnu ili cerebrovaskularnu bolest, ili dijabetes melitus tipa 2 za koje su postojali podaci o konačnom oštećenju organa. VA NEPHRON-D studija je urađena na pacijentima koji su imali dijabetes melitus tipa 2 i dijabetički nefropatiju.

Ove studije su pokazale da nije bilo značajnih korisnih efekata na renalne i/ili kardiovaskularne ishode i mortalitet pri čemu je zapažen povećan rizik pojave hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju sa monoterapijom. Obzirom na slične farmakodinamske karakteristike dobijeni rezultati su relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora, prema tome, ne treba koristiti istovremeno kod pacijenata koji imaju dijabetičku nefropatiju.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) studija je dizajnirana da se ispita korist dodavanja aliskirena standardnoj terapiji nekim ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora kod pacijenata koji imaju dijabetes melitus tipa 2 i hronično oboljenje bubrega, kardiovaskularnu bolest ili oboje. Studija je rano završena zbog povećanog rizika pojave neželjenih dejstava. Kardiovaskularna smrt i šlog bili su brojno češći u grupi sa aliskirenom u odnosu na placebo grupu, a neželjena dejstva i ozbiljna neželjena dejstva od interesa (hiperkalemija, hipotenzija i renalna disfunkcija) bili su češći u grupi sa aliskirenom nego u placebo grupi.

Pedijatrijska populacija

Smanjenje krvnog tlaka s niskom (0,1 mg/kg), srednjom (0,3 mg/kg) i visokom (0,6 mg/kg) dozom fosinoprla jednom dnevno provjerena je u randomizovanom dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju nas 253 djece i adolescenata (starosti od 6 do 16 godina) sa hipertenzijom ili visokim vrijednostima normalnog krvnog pritiska. Na kraju liječenja koje je trajalo 4 nedjelje srednje smanjenje sistolnog krvnog pritiska od početne vrijednosti bilo je slično za djecu liječenu sa niskim, srednjim ili visokim dozama fosinoprla. Između doza nije ustanovljena dozna zavisnost efekta. Optimalna doza nije određena kod djece bilo koje starosti. Odgovarajuća doza nije dostupna za djecu lakšu od 50 kg.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Poslije oralne primjene resorpcija fosinoprla je produžena za prosječno 30-40%. Na resorpciju fosinoprla ne utiče prisustvo hrane u gastrointestinalnom traktu, ali brzina resorpcije može da bude smanjena. Vrijeme do dostizanja najveće koncentracije u plazmi je oko tri sata i na to ne utiče primjenjena doza. Poslije ponovljenih ili pojedinačne doze farmakokinetički parametri (C_{max} , PIK površina ispod krive) su direktno proporcionalni uzetoj dozi fosinoprla.

Distribucija

Fosinoprilat se veže za proteine (> 95%) i ima relativno mali volumen distribucije, pa se zanemarljivo veže za komponente krvnih ćelija.

Biotransformacija

U gastrointestinalnoj sluznici i jetri dolazi do brze i potpune hidrolize na aktivni fosinoprilat. Jedan sat nakon peroralnog davanja fosinopril um, manje od 1% fosinoprla u plazmi ostaje nepromijenjeno; 75% je prisutno kao aktivni fosinoprilat, 15-20% u obliku fosinoprilat glukuronida (inaktivno), a ostatak (oko 5%) kao 4-hidroksi metabolit fosinoprilata (aktivno).

Eliminacija

Poslije intravenske primjene eliminacija fosinoprla se vrši preko jetre i bubrega. Kod pacijenata sa hipertenzijom koji dobijaju ponovljene doze fosinoprla i imaju normalnu funkciju bubrega i jetre poluvrijeme eliminacije fosinoprilata je 11.5 sati, a kod pacijenata sa otkazivanjem srca 14 sati. Nakon peroralne primjene fosinopril natrijuma, oko pola resorbovane doze izlučuje se preko urina a ostatak putem fecesa. Fosinopril se vrlo slabo uklanja dijalizom.

Bolesnici sa oštećenjem funkcije bubrega

Kod pacijenata sa otkazivanjem bubrega (klirens kreatinina < 80 ml/min/1.73 m²) ukupni klirens fosinoprilata iz tijela iznosio je oko polovinu od ukupnog klirensa kod pacijenata koji su imali normalnu funkciju bubrega, pri čemu nije bilo značajnih promjena u resorpciji, bioraspoložovosti i vezivanju za proteine plazme. Klirens fosinoprilata ne varira prema stepenu otkazivanja bubrega obzirom da se smanjenje eliminacije preko bubrega kompenzuje povećanjem hepatobiljarne eliminacije. Blago povećanje vrijednosti PIK (manje od dvostruhih normalnih vrijednosti) je opisano kod pacijenata sa različitim stepenom otkazivanja bubrega uključujući i terminalnu fazu otkazivanja bubrega (klirens kreatinina < 10 ml/min/1.73 m²) (Vidjeti dio 4.2.).

Bolesnici sa oštećenjem funkcije jetre

Kod bolesnika sa otkazivanjem jetre (alkoholizam ili bilijarna ciroza) hidroliza fosinoprla se ne smanjuje značajno, iako brzina hidrolize može da bude smanjena. Ukupan klirens fosinoprilata kod ovih pacijenta iznosi skoro polovinu klirensa koji je određen kod pacijenata koji imaju normalnu funkciju jetre. Kod ove grupe bolesnika postoje dokazi o smanjenom klirensu fosinoprilata u jetri sa kompenzacijom porastom izlučivanja preko bubrega (vidjeti dio 4.2.).

Starije osobe

U poređenju starijih bolesnika (65-74 godine) sa klinički normalnom funkcijom jetre i bubrega i mlađih ljudi (20-35 godina), farmakokinetička svojstva fosinoprilata nisu se značajno razlikovala.

Pedijatrijska populacija

Ograničeni farmakokinetički podaci kod djece i adolescenata dobiveni su u studiji u kojoj je data jedna doza fasinoprla kod 19 pacijenata sa hipertenzijom starosti 6-16 godina koji su dobili 0.3 mg/kg rastvora fasinoprla. Da li su vrijednosti PIK i C_{max} fasinoprilata (aktivnog oblika fasinoprla) kod djece starosti 6-16 godina uporedljivi sa istim parametrima kod odraslih koji dobijaju 20 mg fasinoprla u obliku rastvora tek treba da se utvrdi. Konačno poluvrijeme eliminacije fasinoprilata iznosilo je 11-13 sati i bilo je slično u svim ispitivanim fazama.

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Pretklinički podaci ne upućuju na posebne rizike za ljudе na osnovu konvencionalnih ispitivanja bezbjednosti farmakologije, toksičnosti poslije primjene ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti ne upućuju na negativne efekte fasinoprla na plodnost i reproduktivnu sposobnost pacova, niti na teratogenost. Dokazano je da ACE inhibitori kao grupa, ukoliko se daju tokom drugog i trećeg trimestra, dovode do neželjenih dejstava u kasnom fetalnom razvoju, sa uginjanjem fetusa i kongenitalnim defektima, posebice lobanje. Opisani su i fetotoksičnost, zastoj intrauterinog rasta i otvoreni ductus arteriosus. Smatra se da su ove razvojne anomalije dijelom posljedica direktnog djelovanja ACE inhibitora na fetalni sistem renin-angiotenzin, a dijelom posljedica ishemije koja nastaje zbog hipotenzije kod majke i smanjenja feto-placentnog protoka krvi i isporuke kiseonika/hranjivih materija fetusu (vidjeti dio 4.6.). U studiji u kojoj je fasinopril davan ženkama pacova prije parenja i tokom trudnoće, došlo je do povećane učestalosti smrти mladunaca za vrijeme dojenja. Dokazano je da lijek prolazi kroz placentu i izlučuje se u majčinom mlijeku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Lakoza monohidrat

Preželatinizirani skrob

Kroskarmeloza natrijum

Mikrokristalna celuloza

Glicerol dibehenat

Magnezijum stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju u cilju zaštite od vlage.

Čuvati van domaćaja i vidokruga djece.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

FARNOS je dostupan u obliku Alu/Alu blistera.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

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

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVODAČ (administrativno sjedište)

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18, Bad Vilbel, Njemačka

Balkanpharma Dupnitsa AD,

Samokovsko Shose 3

Dupnitsa 2600, Bugarska

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Farnos 30 x 10 mg, tableta: 04-07.3-2-5301/20 od 05.01.2021. godine

Farnos 30 x 20 mg, tableta: 04-07.3-2-5302/20 od 05.01.2021. godine

**Odobreno
ALMBIH
5.1.2021.**