

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MONOPRIL 10 mg comprimate  
MONOPRIL 20 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Monopril 10 mg  
Un comprimat conține fosinopril sodic 10 mg.  
Excipient cu efect cunoscut: lactoză 136,0 mg

Monopril 20 mg  
Un comprimat conține fosinopril sodic 20 mg.  
Excipient cu efect cunoscut: lactoză 126,0 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate

Monopril 10 mg  
Comprimate de culoare albă până la aproape albă, biconvexe, de formă romboidală (în formă de diamant), cu margini plate, ștanțate cu „158” pe una din fețe și cu un model tip stea pe cealaltă față.

Monopril 20 mg  
Comprimate de culoare albă până la aproape albă, rotunde, ștanțate cu „609” pe una din fețe și cu o linie mediană pe cealaltă față  
Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială

Fosinopril sodic este indicat în tratamentul hipertensiunii arteriale. Poate fi utilizat în monoterapie sau în asociere cu alți agenți antihipertensivi (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

Insuficiență cardiacă

Fosinopril sodic este indicat în tratamentul insuficienței cardiace în asociere cu un medicament diuretic. La acești pacienți, fosinoprilul ameliorează simptomele și toleranța la efort, reduce severitatea insuficienței cardiace și scade frecvența spitalizărilor pentru insuficiența cardiacă. Efectul benefic al fosinoprilului nu necesită utilizarea concomitentă de digoxină.

## 4.2 Doze și mod de administrare

Doza trebuie individualizată.

### *Adulți*

#### *Hipertensiune arterială*

Inițierea tratamentului necesită luarea în considerare a tratamentului recent cu antihipertensive, stadiul hipertensiunii arteriale, restricția aportului de sare și/sau lichide și alte situații clinice. Dacă este posibil, se întrerupe tratamentul medicamentos antihipertensiv al pacientului, administrat anterior, cu câteva zile înaintea inițierii tratamentului cu fosinopril sodic.

Doza inițială recomandată este de 10 mg fosinopril sodic, o dată pe zi. Aceasta se va ajusta în funcție de răspunsul tensiunii arteriale. Doza recomandată variază între 10 - 40 mg o dată pe zi. Dacă tensiunea arterială nu este controlată adecvat doar cu fosinopril sodic, poate fi adăugat un medicament diuretic.

Dacă tratamentul cu fosinopril sodic este inițiat la un pacient care primește deja un diuretic, terapia trebuie inițiată sub supraveghere medicală atentă timp de câteva ore și până în momentul stabilizării tensiunii arteriale. Pentru a reduce probabilitatea hipotensiunii, medicamentul diuretic trebuie întrerupt cu două-trei zile înaintea începerii tratamentului cu fosinopril sodic.

#### *Insuficiență cardiacă*

Doza inițială recomandată este de 10 mg fosinopril sodic o dată pe zi. Tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală atentă. Dacă doza inițială de fosinopril sodic este bine tolerată, ulterior poate fi crescută la intervale de o săptămână, gradat până la 40 mg o dată pe zi, în funcție de răspunsul clinic.

Apariția hipotensiunii după doza inițială nu exclude creșterea gradată, atentă a dozei de fosinopril sodic, urmărind controlul eficace al hipotensiunii arteriale.

Fosinopril sodic trebuie administrat în asociere cu un medicament diuretic.

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

### *Administrare la vârstnici*

În studiile clinice, printre pacienții cărora li s-a administrat fosinopril, în general nu au fost observate diferențe în eficacitate sau siguranță între pacienții în vârstă (65 ani sau peste) și pacienții tineri; totuși o sensibilitate mai mare la anumiți pacienți vârstnici nu poate fi exclusă.

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

Datorită celor două căi de excreție ale fosinoprilului nu este necesară reducerea dozei la pacienții cu funcție renală afectată. (Vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare.)

#### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Datorită celor două căi de excreție ale fosinoprilului nu este necesară reducerea dozei la pacienții cu funcție hepatică afectată. (Vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare.)

## 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la alți inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Administrarea concomitentă a Monopril cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.5 și 5.1)

Administrarea concomitentă cu terapia cu sacubitril/valsartan. Fosinopril sodic nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore de la ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi și pct. 4.4 și 4.5).

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

##### *Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)*

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, a blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocații receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

##### *Reacții anafilactoide și reacții posibil înrudite*

Este posibil ca, datorită faptului că enzima de conversie a angiotensinei este esențială pentru degradarea bradikininei endogene, pacienții cărora li se administrează inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, inclusiv fosinoprilul, pot prezenta mai multe tipuri de reacții adverse, variind de la cele ușoare, ca tusea, până la cele severe, cum sunt:

##### *Edem angioneurotic al capului și gâtului*

Angioedemul care implică extremitățile, fața, buzele, membranele mucoase, limba, glota și laringele, a fost observat la pacienții tratați cu IECA, inclusiv fosinopril. Dacă angioedemul implică limba, glota sau laringele, poate apărea obstrucția căilor respiratorii care poate fi fatală. Terapia de urgență care include administrarea subcutanată de soluție de epinefrină 1: 1000, dar nu se limitează obligatoriu numai la aceasta, trebuie instituită imediat. Umflarea feței, a mucoaselor cavității bucale, a buzelor și extremităților au fost de obicei rezolvate prin întreruperea fosinoprilului; câteva cazuri au necesitat terapie medicală.

##### *Angioedem intestinal*

Angioedemul intestinal a fost raportat rar la pacienții tratați cu IECA. Acești pacienți s-au prezentat cu dureri abdominale (cu sau fără greață sau vărsături); în câteva cazuri nu au existat antecedente de angioedem facial, iar nivelele esterazei C-1 au fost normale. Angioedemul a fost diagnosticat prin proceduri care au inclus examen CT sau examen ecografic, sau prin chirurgie, iar simptomele au fost rezolvate după oprirea IECA. Angioedemul intestinal trebuie inclus în diagnosticarea diferențiată a pacienților sub tratament cu IECA care se prezintă cu durere abdominală.

##### *Reacții anafilactoide în timpul tratamentului de desensibilizare*

Doi pacienți aflați sub tratament de desensibilizare față de veninul de hymenoptera, în timp ce erau tratați cu un alt inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, enalapril, au suferit reacții anafilactoide potențial letale. La acești pacienți, aceste reacții au fost evitate atunci când IECA a fost temporar oprit, dar au reapărut după reintroducerea accidentală. De aceea, se recomandă precauție la pacienții tratați cu IECA aflați sub tratament de desensibilizare.

##### *Reacții anafilactoide în timpul hemodializei cu membrane cu flux crescut sau aferezei lipoproteinelor*

La pacienții hemodializați cu membrane de dializă cu flux crescut, aflați sub terapie cu un IECA, au fost raportate reacțiile anafilactoide. De asemenea, reacțiile anafilactoide au fost raportate la pacienții sub afereză a lipoproteinelor cu densitate mică cu absorbție pe dextran sulfat. La acești pacienți trebuie luată în considerare folosirea unui tip diferit de membrană de dializă sau o altă clasă de medicamente.

##### *Hipersensibilitate/angioedem*

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată datorită riscului crescut de angioedem. Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de fosinopril sodic. Tratamentul cu fosinopril sodic nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu inhibitori ai racecadotrilului, inhibitori ai mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin poate determina un risc crescut de angioedem (de exemplu, umflarea căilor respiratorii sau a limbii, cu sau fără tulburări respiratorii) (vezi pct. 4.5). Se recomandă prudență la inițierea racecadotrilului, inhibitorilor mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin la un pacient care deja utilizează un inhibitor ECA.

#### *Neutropenie/Agranulocitoză*

Rar s-a raportat ca inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei să determine agranulocitoză și deprimare medulară; acestea au apărut mai frecvent la pacienții cu insuficiență renală, mai ales în cazul în care acești pacienți au o boală colagen-vasculară cum este lupus eritematos sistemic sau sclerodermie. La acești pacienți se recomandă monitorizarea hemoleucogramei.

#### *Hipotensiune arterială*

Fosinopril sodic a fost rar asociat cu hipotensiunea la pacienții cu hipertensiune arterială necomplicată. Ca și alți IECA, hipotensiunea simptomatică apare foarte probabil la pacienții cu depleție de sare/volum cum sunt cei tratați cu medicamente diuretice și/sau cei cu un regim desodat sau cei care efectuează dializă. Depleția de volum și/sau sare trebuie corectată înaintea inițierii terapiei cu fosinopril. Un răspuns hipotensiv tranzitoriu nu este o contraindicație pentru următoarele doze care pot fi administrate fără dificultate după refacerea echilibrului hidro-electrolitic.

La pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, cu sau fără insuficiență renală asociată, terapia cu IECA poate determina hipotensiune excesivă, care poate fi asociată cu oligurie sau azotemie și rar cu insuficiență renală acută și deces.

La astfel de pacienți, tratamentul cu fosinopril sodic trebuie inițiat sub stricta supraveghere medicală; pacienții trebuie monitorizați atent în primele două săptămâni de tratament și ori de câte ori se crește doza de fosinopril sau de medicament diuretic. Trebuie avută în vedere scăderea dozei de diuretic la pacienții cu tensiune arterială normală sau scăzută care au urmat un tratament sever cu medicamente diuretice sau care sunt hiponatremici.

Hipotensiunea arterială nu este un motiv de întrerupere a fosinoprilului. O oarecare scădere a tensiunii arteriale sistemice este o observație frecventă și dorită la inițierea tratamentului cu fosinopril sodic în insuficiența cardiacă. Această scădere are cea mai mare amploare în prima fază a tratamentului; acest efect se stabilizează într-o săptămână sau două și, în general, revine la nivelul dinaintea tratamentului fără o reducere a eficacității terapeutice.

#### *Sarcină*

Tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. În cazul în care continuarea tratamentului cu IECA nu este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu IECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se inițiază un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

#### *Morbiditate fetală/neonatală și mortalitate*

Atunci când se folosesc în perioada sarcinii, IECA pot determina la făt leziuni și chiar deces. În cazul femeilor care au rămas gravide, tratamentul cu fosinopril sodic trebuie întrerupt imediat.

Utilizarea IECA în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină a fost asociată cu leziuni fetale și neonatale, incluzând hipotensiune, hipoplazie craniană fetală, anurie, insuficiență renală reversibilă sau ireversibilă, și deces. De asemenea, a fost raportat oligohidramnios, care rezultă probabil din scăderea funcției renale; oligohidramnios a fost asociat cu contractarea membrelor fătului, deformări craniofaciale și dezvoltare hipoplasică a plămânilor. Au fost raportate, de asemenea, prematuritate, creștere intrauterină întârziată și canal arterial persistent.

Mai recent, au fost raportate prematuritate, canal arterial persistent și alte malformații cardiace structurale, ca și malformații neurologice, după expunerea limitată în primul trimestru de sarcină. Atunci când pacientele rămân gravide, medicul trebuie să întrerupă utilizarea tratamentului cu fosinopril sodic cât mai curând posibil.

Rar (probabil mai puțin de o sarcină dintr-o mie), nu s-au găsit inhibitori ECA alternativi. În aceste cazuri rare, mamele trebuie prevenite asupra riscului pentru făt și trebuie efectuate o serie de examinări cu ultrasunete pentru a evalua mediul intraamniotic. Dacă se observă oligohidramnios, tratamentul cu fosinopril sodic trebuie întrerupt, cu excepția cazului în care se consideră că salvează viața mamei. Testarea contracțiilor (Contraction stress testing CST), un test non-stress (NST) sau un profil biofizic (BPP) pot fi potrivite, depinzând de săptămâna de sarcină. Pacientele și medicii trebuie să fie conștienți, totuși, că oligohidramnios poate să nu apară până ce fătul nu a suferit leziuni ireversibile. Copii cu antecedente de expunere la inhibitori ECA în perioada uterină, trebuie atent monitorizați pentru hipotensiune, oligurie și hiperkaliemie. Dacă apare oliguria, atenția trebuie îndreptată pentru susținerea tensiunii arteriale și perfuzie renală. Transfuzia sau dializa pot fi necesare ca mijloace pentru reversia hipotensiunii, și/sau tratamentul tulburării funcției renale. Fosinoprilul este slab dializat prin hemodializă sau dializă peritoneală. Nu există experiență cu proceduri pentru îndepărtarea fosinoprilului la nou-născut.

Atunci când fosinoprilul a fost administrat la femele gestante de șobolan în doze de 80 - 250 ori (mg/kg) doza maximă recomandată la om, s-au observat printre pui, 3 malformații orofaciale similare și un pui cu situs inversus. La femelele gestante de iepuri, nu au fost observate efecte teratogene ale fosinoprilului în studii la doze de până la 25 ori (mg/kg) doza maximă recomandată la om.

#### *Insuficiența hepatică*

Rar, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei au fost asociați cu un sindrom care debutează cu icter colestatic și progresează spre necroză hepatică rapidă și (uneori) deces. Nu se cunoaște mecanismul acestui sindrom. Pacienții care primesc inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și care fac icter sau înregistrează niveluri ridicate ale enzimelor hepatice, trebuie să întrerupă inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei și să primească tratamentul medical adecvat.

#### *Funcția renală afectată*

La pacienții hipertensivi cu stenoză de arteră renală uni- sau bilaterală, pe durata tratamentului cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, poate apărea creșterea uremiei și a creatininemiei. Aceste creșteri sunt de obicei reversibile în momentul întreruperii tratamentului. La pacienții respectivi trebuie monitorizată funcția renală în primele săptămâni de tratament.

Unii pacienți hipertensivi fără afecțiuni vasculare renale preexistente aparente pot înregistra creșteri ale uremiei și a creatininemiei, de obicei minore sau tranzitorii, la administrarea fosinoprilului în asociere cu un medicament diuretic. Efectul apare mai ales la pacienții cu insuficiență renală preexistentă. Poate fi necesară reducerea dozei de fosinopril sodic.

La pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă severă a căror funcție renală poate depinde de activitatea sistemului renină – angiotensină – aldosteron, tratamentul cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei poate fi urmat de oligurie și/sau azotemie progresivă și, rar, de insuficiență renală acută și/sau deces.

#### *Funcția hepatică afectată*

Pacienții cu funcție hepatică alterată pot prezenta concentrații plasmatice crescute de fosinopril. Într-un studiu la pacienți cu ciroză biliară sau alcoolică, clearance-ul total al fosinoprilului a fost scăzut, iar ASC a fost aproximativ dublă.

#### *Potasiu seric*

Inhibitorii ECA pot provoca hiperkaliemie deoarece inhibă eliberarea aldosteronului. Efectul nu este de obicei semnificativ la pacienții cu funcție renală normală. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală, diabet zaharat, hipoaldosteronism și/sau la pacienții tratați concomitent cu suplimente de potasiu (inclusiv înlocuitori de sare), medicamente diuretice care economisesc potasiul sau alte substanțe active asociate cu creșterea concentrațiilor potasiului seric de exemplu heparină, trimetoprim sau cotrimoxazol cunoscute de asemenea și sub denumirea de trimetoprim/sulfametoxazol și în special antagoniști ai aldosteronului sau blocantelor receptorilor de angiotensină, poate apărea hiperkaliemie. Medicamentele diuretice care economisesc potasiul și blocantele receptorilor pentru angiotensină ar trebui utilizate cu prudență la pacienții

căroră li se administrează inhibitori ECA, iar nivelul de potasiu și funcția renală serică trebuie monitorizate (vezi pct. 4.5).

#### *Tuse*

Tusea a fost raportată la utilizarea de IECA inclusiv fosinopril. Caracteristic, tusea este neproductivă, persistentă și dispare după întreruperea terapiei. Tusea indusă de utilizarea IECA trebuie luată în considerare ca parte a diagnosticului diferențial al tusei.

#### *Intervenții chirurgicale/anestezie*

La pacienții care trebuie să suporte o intervenție chirurgicală sau la care se utilizează în timpul anesteziei agenți hipotensori, fosinoprilul poate amplifica răspunsul hipotensiv.

#### *Lactoză:*

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### *Sodiu*

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenelului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1)

#### *Antiacizi*

Antiacizii (de exemplu, hidroxidul de aluminiu, hidroxidul de magneziu și simeticona) pot diminua absorbția fosinoprilului sodic. De aceea, dacă este indicată administrarea concomitentă, aceasta trebuie să se facă la un interval de 2 ore.

#### *Litiu*

La pacienții căroră li se administrează IECA concomitent cu litiu, au fost raportate concentrații plasmatice crescute de litiu și risc de toxicitate cu litiu. Fosinoprilul sodic și litiu trebuie asociate cu precauție și se recomandă frecvent monitorizarea concentrațiilor plasmatice de litiu.

#### *Inhibitori ai sintezei de prostaglandine endogene*

S-a raportat că indometacinul poate reduce efectul antihipertensiv al altor IECA, în special în cazul hipertensiunii cu renină scăzută. Alți agenți antiinflamatori nesteroidieni (de exemplu acid acetilsalicilic) și inhibitori selectivi COX-2 pot avea un efect similar. La pacienții care sunt în vârstă, cu depleție de volum (inclusiv cei în tratament cu medicamente diuretice), sau cu funcție renală compromisă, administrarea concomitentă de AINS, inclusiv inhibitori selectivi COX-2, cu inhibitori ai ECA, inclusiv fosinopril, poate duce la deteriorarea funcției renale, inclusiv posibilă insuficiență renală acută. Aceste efecte sunt de obicei reversibile. Se recomandă monitorizarea periodică a funcției renale la pacienții tratați cu fosinopril și AINS.

#### *Medicamente diuretice*

Pacienții aflați sub tratament diuretic și în mod special cei la care s-a instituit tratament diuretic recent, precum și cei cu dietă restrictivă severă de sare sau cei care efectuează dializă, pot experimenta ocazional o reducere bruscă a tensiunii arteriale în prima oră după administrarea primei doze de fosinopril sodic.

#### *Medicamente diuretice care economisesc potasiul, suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu*

Deși potasiul seric rămâne de obicei în limite normale, la anumiți pacienți tratați cu fosinopril sodic poate apărea hiperkaliemie. Medicamentele diuretice care economisesc potasiu (de exemplu, spironolactonă, triamteren sau amilorid), suplimentele de potasiu sau substituenții de sare care conțin potasiu pot duce la

creșteri semnificative ale concentrațiilor potasiului seric. De asemenea, trebuie avut grijă când fosinopril sodic este administrat concomitent cu alți agenți care cresc concentrațiile de potasiu seric, cum este trimetoprim și cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), deoarece trimetoprimul este cunoscut că acționează ca un medicament diuretic care economisește potasiu, cum este amilorid. Prin urmare, nu se recomandă asocierea fosinoprilului sodic cu medicamentele menționate mai sus. Dacă este indicată utilizarea concomitentă, acestea trebuie utilizate cu prudență și cu monitorizare frecventă a concentrațiilor potasiului seric.

#### *Ciclosporină*

În timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA cu ciclosporină, poate apărea hiperkaliemie. Se recomandă monitorizarea concentrației serice de potasiu.

#### *Heparină*

În timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA cu heparină, poate apărea hiperkaliemie. Se recomandă monitorizarea concentrației serice de potasiu.

#### *Medicamente care cresc riscul de angioedem*

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată deoarece crește riscul de angioedem (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu inhibitori ai racecadotrilului, mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin poate determina un risc crescut de angioedem (vezi pct. 4.4).

#### *Alți agenți*

Biodisponibilitatea fosinoprilului nelegat nu este modificată de asocierea fosinoprilului cu acid acetilsalicilic, clortalidonă, cimetidină, digoxină, hidroclorotiazidă, metoclopramid, nifedipină, propanolol, propantelină sau warfarină.

#### *Alte interacțiuni*

##### *Interacțiuni cu testele de laborator*

Fosinoprilul poate determina o scădere falsă a concentrației plasmatice de digoxină la proba care folosește metoda absorbției de carbon. Se pot folosi alte metode de determinare a concentrației plasmatice de digoxină. Se recomandă întreruperea terapiei cu fosinopril sodic cu câteva zile înainte de efectuarea testelor pentru funcția paratiroidiei.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### *Sarcina*

În studiile efectuate la animal, fosinoprilul a determinat efecte fetotoxice la doze toxice materne. Nu sunt disponibile studii epidemiologice adecvate. În cazul administrării IECA în ultimele două trimestre de sarcină s-au raportat oligohidramnios, hipotensiune neo-natală și/sau anurie. Au fost raportate câteva cazuri de anomalii de calotă craniană după administrarea pe toată durata sarcinii. Ca urmare, administrarea fosinoprilului este contraindicată în trimestrele II și III de sarcină.

Descoperirea unei sarcini în timpul tratamentului nu justifică întreruperea sarcinii. Totuși, este necesară supravegherea calotei craniene prin ecografie.

Descoperirea unei sarcini în timpul tratamentului impune modificarea tratamentului pe toată durata sarcinii. Fosinopril sodic va fi imediat întrerupt în momentul diagnosticării unei sarcini.

Utilizarea IECA nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea IECA în al doilea și al treilea trimestru de sarcină este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

În ciuda faptului că dovezile epidemiologice privind riscul teratogen apărut în urma expunerii la inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente, o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. În cazul în care continuarea tratamentului cu IECA nu este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu IECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se inițiază un tratament alternativ.

Se cunoaște faptul că tratamentul cu IECA în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină are efecte fetotoxice la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, întârziere în osificarea craniului) și induce toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) (vezi pct. 5.3). Dacă expunerea la IECA a avut loc în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă monitorizarea ecografică a funcției renale și a craniului. Nou-născuții și sugarii ale căror mame au utilizat IECA trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi de asemenea pct. 4.3 și 4.4).

#### *Alăptarea*

Fosinoprilul se excretă în laptele matern în cantități mici. Alăptarea este contraindicată în timpul tratamentului cu fosinopril sodic.

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului fosinopril sodic în timpul alăptării, nu se recomandă utilizarea fosinoprilului sodic și este de preferat ca în această perioadă să se utilizeze tratamente alternative cu profile de siguranță mai bine stabilite, în special în cazul alăptării nou-născutului sau prematurului.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Datorită reacțiilor adverse care pot să apară, poate fi afectată capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

Evaluarea siguranței fosinopril sodic a fost efectuată la peste 2100 de cazuri de hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă, incluzând 400 pacienți tratați timp de un an sau mai mult. Reacțiile adverse la pacienții tratați cu fosinopril sodic au fost în general ușoare și tranzitorii.

#### *Studii în hipertensiune arterială*

În studiile clinice placebo controlate (633 pacienți tratați cu fosinopril), durata obișnuită a tratamentului a fost de două-trei luni. Întreruperea tratamentului ca urmare a unor evenimente adverse clinice sau de laborator au fost de 3,3% la pacienții tratați cu fosinopril și de 1,2% la pacienții tratați cu placebo.

În studiile clinice cu fosinopril sodic, incidența evenimentelor adverse la vârstnici ( $\geq 65$  ani) a fost similară cu cea la pacienții tineri.

Evenimentele adverse clinice și întreruperile probabil sau posibil legate de tratament care au apărut la cel puțin 1% din pacienții tratați numai cu fosinopril sodic în studiile controlate cu placebo, sunt prezentate în coloanele A și B din tabelul de mai jos. Coloanele C și D conțin incidențele corespunzătoare pentru reacțiile adverse considerate probabil sau posibil legate de terapie. Niciunul din aceste evenimente adverse nu a fost observat semnificativ mai frecvent la pacienții tratați cu fosinopril sodic decât la pacienții tratați cu placebo.

Evenimente adverse clinice\* din studiile placebo controlate cuprinzând pacienți cu hipertensiune arterială

Clasificare pe sisteme și organe/eveniment	Incidența indiferent de atribuire (întrerupere)		Incidența atribuită terapiei	
	Fosinopril n=633 (A)	Placebo n=172 (B)	Fosinopril n=633 (C)	Placebo n=172 (D)
<i>Generale</i>				
Oboseală	4,1 (0,6)	2,9	1,6	1,2
Durere în piept	1,9 (0,3)	1,2	0,3	0,6
Edem	1,6 (0,0)	2,4	0,4	0,0
Infecție virală	1,3 (0,2)	0,6	0,0	0,0
Durere	1,1 (0,0)	0,6	0,2	0,0
<i>Tulburări cardiovasculare</i>				
Tulburări de ritm cardiac/palpitații	1,8 (0,2)	1,2	1,0	0,0
<i>Tulburări dermatologice</i>				



Erupții cutanate	2,2 (0,0)	0,0	0,7	0,0
<i>Tulburări gastrointestinale</i>				
Greață/vărsături	4,3 (0,5)	2,9	1,3	0,6
Diaree	4,1 (0,5)	2,9	1,6	1,7
Durere abdominală	2,0 (0,3)	2,4	1,1	0,6
Senzație de arsură epigastrică	1,9 (0,0)	0,6	0,8	0,0
<i>Tulburări musculoscheletice/țesut conjunctiv</i>				
Durere musculo-scheletală	6,0 (0,2)	3,5	0,9	0,0
Mialgie	2,8 (0,2)	1,8	0,7	0,6
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>				
Cefalee	8,4 (0,9)	11,0	3,5	3,5
Amețeală	3,8 (0,0)	1,2	1,6	0,0
Modificarea dispoziției afective**	2,7 (0,7)	1,8 (1,2)	1,0	1,2
Parestezie	1,6 (0,0)	0,0	0,6	0,0
Tulburări de somn	1,4 (0,2)	0,6	0,2	0,6
<i>Tulburări respiratorii</i>				
Tuse	7,1 (0,2)	3,5	1,6	0,0
Anomalii ale sinusurilor	4,6 (0,0)	2,9	0,0	0,0
Infecții ale tractului respirator superior	4,1 (0,0)	4,7	0,0	0,0
Rinită	3,8 (0,0)	2,9	0,2	0,0
Faringită	3,9 (0,2)	1,7	0,5	0,0
<i>Tulburări ale simțurilor speciale</i>				
Tulburări oculare, alte tulburări	1,6 (0,0)	1,2	0,0	0,6
Alterarea gustului	1,6 (0,0)	0,0	1,6	0,0
Tulburări de vedere	1,0 (0,0)	1,2	0,5	0,0
<i>Tulburări urogenitale</i>				
Micțiune anormală***	1,3 (0,0)	1,2	0,5	0,0
Disfuncții sexuale	1,7 (0,4)	1,2 (0,6)	1,2	1,2

\* Nu există diferențe semnificative între grupul tratat cu fosinopril sodic și cel cu placebo.

\*\* Include reacții la stres și nervozitate.

\*\*\* Include modificări ale frecvenței de urinare, poliurie și oligurie.

Alte evenimente adverse clinice raportate pentru fosinopril și alți inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei sunt enumerate în continuare, în funcție de organe și sisteme:

*Generale:* Slăbiciune, febră, hiperhidroză, echimoze

*Cardiovasculare:* Stop cardiac, angină pectorală/infarct miocardic, accident vascular cerebral, crize hipertensive, tahicardie, eritem facial tranzitor, boală vasculară periferică. Hipotensiune arterială, hipotensiune ortostatică și sincopă s-au produs la 0,1; 1,5 și, respectiv, 0,2% din pacienții tratați cu fosinopril. Hipotensiunea sau sincopa au determinat întreruperea terapiei la 0,3% din pacienți.

*Dermatologice:* Prurit, dermatită, urticarie

*Endocrine/metabolice:* Gută

*Gastrointestinale:* Sângerări, pancreatită, hepatită, edem al limbii, disfagie, leziuni bucale, distensie abdominală, modificări de apetit alimentar/greutate, constipație, flatulență, xerostomie

*Hematologice:* Limfadenopatie

*Musculo-scheletale:* Artrită

*Neurologice/psihiatrice:* Tulburări de echilibru, tulburări de memorie, somnolență, confuzie

*Respiratorii:* Dispnee, bronhospasm, pneumonie, congestie pulmonară, laringită/răgușeală, epistaxis

Un complex de simptome cum sunt tuse, bronhospasm și eozinofilia a fost observat la doi pacienți tratați cu fosinopril

*Organe de simț:* Acufene, dureri otice

*Urogenitale:* Insuficiență renală, afecțiuni ale prostatei

*Modificări ale testelor de laborator:* Hiperkaliemie, leucopenie, neutropenie, eozinofilie și creștere a nivelurilor plasmatiche ale transaminazelor, LDH-ului, fosfatazei alcaline și bilirubinei

*Studii în insuficiența cardiacă*

În studiile clinice controlate cu placebo cu durata de 3-6 luni, rata întreruperilor datorate unor evenimente adverse clinice sau de laborator, cu excepția insuficienței cardiace, au fost de 8,0% și de 7,5% la pacienții tratați cu fosinopril și, respectiv, placebo.

Incidența evenimentelor adverse la vârstnici (cu vârsta  $\geq 65$  ani) a fost similară cu cea la pacienții tineri.

Evenimentele adverse clinice probabil sau posibil legate de tratament sau în relație incertă de cauzalitate cu tratamentul, care au apărut la cel puțin 1% din pacienții tratați cu fosinopril în studiile placebo controlate sunt prezentate în tabelul de mai jos:

**Evenimente adverse\* în studiile placebo- controlate pentru insuficiența cardiacă**

	Fosinopril (N = 361) Incidența (%) (Întrerupere)	Placebo (N = 373) Incidența (%) (Întrerupere)
Amețeală	11,9 (0,6)	5,4 (0,3)
Tuse	9,7 (0,8)	5,1 (0,0)
Hipotensiune arterială	4,4 (0,8)	0,8 (0,0)
Greață /vărsături	2,2 (0,6)	1,6 (0,3)
Diaree	2,2 (0,0)	1,3 (0,0)
Dureri toracice (necardiace)	2,2 (0,0)	1,6 (0,0)
Hipotensiune ortostatică	1,9 (0,0)	0,8 (0,0)
Palpitații	1,4 (0,3)	0,8 (0,0)
Erupții	1,4 (0,3)	2,1 (0,3)
Slăbiciune	1,4 (0,3)	0,5 (0,0)
Angină pectorală	1,1 (0,3)	1,1 (0,0)

\* Nu există diferențe semnificative între grupurile de tratament cu fosinopril și placebo.

Alte evenimente adverse clinice probabil sau posibil legate de tratament sau în relație incertă de cauzalitate cu tratamentul, care au apărut într-un procent de 0,4 % la 1,0% din pacienții (cu excepția celor menționate) tratați cu fosinopril în studii clinice controlate (N = 516) și, mai puțin frecvent, evenimente semnificative clinic, enumerate în continuare, în funcție de organe și sisteme ale corpului, sunt:

*Generale:* Pirexie, creștere în greutate, hiperhidroză

*Cardiovasculare:* Moarte subită, stop cardiorespirator, șoc (0,2%), tulburări de ritm cardiac, edeme periferice, hipertensiune arterială, sincopă, tulburări de conducere

*Dermatologice:* Prurit

*Endocrine /metabolice:* Gută, disfuncții sexuale

*Gastrointestinale:* Scădere a apetitului alimentar, xerostomie, constipație, flatulență

*Imunologice:* Angioedem (0,2%)

*Musculo-scheletale:* Mialgie, slăbiciune a extremităților

*Neurologice/psihiatrice:* Accident vascular cerebral, atac ischemic tranzitoriu (AIT), depresie, parestezii, vertij, modificări de comportament, tremor

*Respiratorii:* Rinită, sinuzită, traheo-bronșită, dureri toracice pleurale

*Organe de simț:* Tulburări de vedere, tulburări de gust

*Urogenitale:* Tulburări de micțiune

Foarte frecvente:	$\geq 1/10$
Frecvente :	$\geq 1/100$ și $< 1/10$
Mai puțin frecvente :	$\geq 1/1000$ și $< 1/100$
Rare:	$\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1000$
Foarte rare:	$< 1/10000$
Cu frecvență necunoscută	care nu poate fi stabilită din datele disponibile

*Tulburări hematologice și limfatice*

Rare: Limfadenopatie, leucopenie, neutropenie, eozinofilie, trombocitopenie

*Tulburări metabolice și de nutriție*

Mai puțin frecvente: Gută, fluctuații de greutate, apetit alimentar scăzut, hiperkaliemie

*Tulburări psihice*

Mai puțin frecvente: Depresie, comportament anormal, stări de confuzie

*Tulburări ale sistemului nervos*

Frecvente: Amețeală, cefalee,

Mai puțin frecvente: Sincopă, accident vascular cerebral, atac ischemic tranzitoriu, tremor, tulburări de echilibru, somnolență, parestezie, disgeuzie

Rare: Disfazie, tulburări de memorie

*Tulburări oculare*

Mai puțin frecvente: Tulburări oculare, tulburări de vedere

*Tulburări acustice și vestibulare*

Mai puțin frecvente : Acufene, vertij, dureri otice

*Tulburări cardiace*

Frecvente: Tahicardie

Cu frecvență necunoscută: Stop cardiac, infarct miocardic, stop cardio-respirator, tulburări de conducere, aritmii, palpitații, angină pectorală

*Tulburări vasculare*

Frecvente: Hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică

Mai puțin frecvente: Șoc, hipertensiune arterială, ischemie tranzitorie

Rare: Boală vasculară periferică, hemoragie, eritem facial tranzitor

*Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*

Frecvente: Tuse

Mai puțin frecvente: Dispnee, disfonie, sinuzită, dureri pleurale, rinită, traheobronșită

Rare: Bronhospasm, epistaxis, pneumonie, congestie pulmonară

*Tulburări gastro-intestinale*

Frecvente: Greață, vărsături, diaree, durere abdominală, dispepsie, disgeuzie

Mai puțin frecvente:Constipație, flatulență, xerostomie, disgeuzie

Rare: Leziuni bucale, pancreatită, edem al limbii, distensie abdominală, disfagie

*Tulburări hepatobiliare*

Rare: Hepatită

*Afecțiuni cutanate și ale țesutului conjunctiv*

Frecvente: Erupții cutanate tranzitorii, angioedem, dermatită

Mai puțin frecvente: Hiperhidroză, prurit, urticarie

Rare: Echimoză

*Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv*

Mai puțin frecvente: Durere musculoscheletică, mialgie

Rare: Artrită

*Tulburări renale și ale căilor urinare*

Mai puțin frecvente: Insuficiență renală

Rare: Afecțiuni ale prostatei

*Tulburări ale aparatului genital și sânului*

Mai puțin frecvente: Disfuncții sexuale

*Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*

Frecvente: Oboseală, dureri în piept, edem, astenie

Mai puțin frecvente: Edem periferic, durere toracică, pirexie, moarte subită

*Investigații diagnostice*

Frecvente: Creșterea fosfatazei alcaline, a bilirubinei, a LDH, a transaminazelor

Mai puțin frecvente : Creștere în greutate,

Rare: Ușoară creștere a hemoglobinei

Un complex de simptome ce cuprinde tuse, bronhospasm și eozinofilie s-a observat la doi pacienți tratați cu *fosinopril*.

Datele legate de siguranță în ceea ce privește utilizarea de fosinopril la copii sunt încă limitate, ca urmare a faptului că s-a evaluat numai expunerea pe termen scurt. Într-un studiu clinic randomizat realizat pe 253 copii și adolescenți cu vârste între 6 și 16 ani, următoarele reacții adverse au apărut în urma unei faze dublu orb de patru săptămâni: dureri de cap (13,9%), hipotensiune arterială (4,8%), tuse (3,6%), hipopotasemie (3,6%), creșterea nivelului de creatinină serică (9,2%), creșterea nivelului de creatinin-kinază serică (2,9%). Diferențele față de adulți sunt aceste creșteri ale CK raportate în studiu (chiar tranzitorii și fără simptom clinic). Nu s-au studiat efectele pe termen lung în perioada de creștere, pubertate sau în dezvoltarea generală, pentru fosinopril.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

Nu sunt disponibile informații speciale privind supradozajul cu fosinopril sodic. Tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale. Tratamentul cu fosinopril sodic trebuie întrerupt și pacienții atent monitorizați.

Măsurile terapeutice recomandate includ provocarea vărsăturilor și/sau lavaj gastric, echilibrarea hidro-electrolitică și corectarea hipotensiunii arteriale.

Fosinoprilul se elimină în cantități mici prin hemodializă sau dializă peritoneală.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

*Grupa farmacoterapeutică:* produse active pe sistemul renină-angiotensină, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei.

Cod ATC: C09A A09.

*Mecanism de acțiune*

Fosinoprilul, ester precursor al medicamentului, este hidrolizat de esteraze la forma activă farmacologic, fosinoprilatul, un inhibitor competitiv specific al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA). Fosinoprilul conține o grupare fosfinică capabilă de a se lega specific la situsul activ al enzimei de conversie a angiotensinei, care previne conversia angiotensinei I în substanța vasoconstrictoare angiotensină II. Reducerea angiotensinei II duce la scăderea activității vasoconstrictoare și a secreției de aldosteron. Ultima

acțiune poate genera o ușoară creștere a potasiului seric (media = 0,1 mEq/l) asociată cu pierderi de sodiu și lichide.

Enzima de conversie a angiotensinei este identică cu "bradikinaza". Inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei interferează și cu degradarea bradikininei, o puternică peptidă vasodilatatoare, care poate contribui la un efect antihipertensiv; fosinoprilul are un efect terapeutic la pacienții hipertensivi cu renină scăzută. Acest lucru ar putea explica lipsa unei corelații compatibile între nivelurile de renină și răspunsul antihipertensiv la fosinopril.

La pacienții cu insuficiență cardiacă, se consideră că efectele benefice ale fosinoprilului sodic sunt generate în primul rând de inhibarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron; inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei determină scăderea pre- și postsarcinii.

Activitatea plasmatică a enzimei de conversie a angiotensinei a fost inhibată cu  $\geq 90\%$  la 2-12 ore după o doză unică de 10-40 mg de fosinopril. La 24 ore, activitatea plasmatică a enzimei de conversie a angiotensinei a rămas suprimată cu 85%, 93% și 93% în grupurile cu doză 10, 20 și respectiv 40 mg.

#### *Efecte farmacodinamice*

**Hipertensiune arterială:** Fosinopril sodic scade tensiunea arterială în prima oră. Reduceri maxime ale tensiunii arteriale au fost atinse după 2-6 ore de la administrare, iar efectul antihipertensiv a persistat 24 ore. Doze de 20-80 mg în doză unică zilnică, au scăzut tensiunea arterială în poziția orizontală sau așezat după 24 ore de la administrarea dozei cu o medie de 8-9 mmHg/6-7 mmHg (sistolic/diastolic) mai mare decât cele asociate cu placebo. Acest efect a fost 50-60% din răspunsul diastolic maxim și 80% din răspunsul sistolic maxim.

Tensiunea arterială este scăzută aproape în aceeași măsură în poziție verticală și orizontală. Efectele ortostatice și tahicardia nu sunt frecvente dar pot apărea la pacienții cu depleție de sare și/sau volum.

Scăderea tensiunii arteriale poate fi progresivă, deci este nevoie de câteva săptămâni de tratament pentru a se atinge efectul terapeutic maxim. Efectul de scădere a tensiunii arteriale al fosinoprilului și al medicamentelor diuretice de tipul tiazidei sunt cumulative.

Eficacitatea fosinoprilului sodic nu este influențată de vârstă, sex sau greutate. Retragerea bruscă a fosinoprilului nu are ca rezultat hipertensiunea de rebound.

**Insuficiență cardiacă:** În studiile dublu orb, controlate, la pacienți cu insuficiență cardiacă tratați cu medicamente diuretice cu sau fără digoxină, doza inițială de fosinopril sodic a determinat o scădere rapidă a presiunii capilare pulmonare (presarcinii), a tensiunii arteriale medii și a rezistenței vasculare sistemice (postsarcinii). Doze zilnice unice de fosinopril sodic au menținut efectul hemodinamic pozitiv pe parcursul a 24 ore la pacienții care au terminat un tratament de 10 săptămâni. În plus, frecvența cardiacă a scăzut, iar volumul bătaie a crescut față de nivelul inițial, în ciuda presiunii de umplere a ventriculului stâng scăzută. Nu a fost observată tahifilaxie.

Fosinoprilul a ameliorat toleranța la efort la 24 ore în 2 studii controlate cu placebo (271 pacienți cu insuficiență cardiacă tratați cu fosinopril sodic, o dată pe zi) pe o durată de până la șase luni, inclusiv un studiu în care pacienții nu au fost tratați concomitent cu digoxină. S-au ameliorat și manifestările clinice ale insuficienței cardiace, măsurate prin retragerea din studiu (reducerea riscului 66%,  $P < 0,001$ ) sau spitalizări ca urmare a agravării insuficienței cardiace (reducerea riscului 66%,  $P = 0,001$ ). Fosinopril sodic a redus necesitatea unui medicament diuretic suplimentar pentru controlarea simptomelor insuficienței cardiace. Insuficiența cardiacă s-a ameliorat, așa cum rezultă din modificările favorabile privind încadrarea în clasa NYHA (New York Heart Association) și din simptomele insuficienței cardiace, inclusiv dispneea și fatigabilitatea.

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul

pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II. Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar reacțiile adverse și reacțiile adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea orală de fosinopril sodic, absorbția fosinoprilului este de 30-40%. Extinderea absorbției nu este afectată de prezența alimentelor în tractul gastrointestinal; totuși, rata absorbției poate fi încetinită.

Fosinoprilul este hidrolizat de esteraze, în principal în ficat, la forma activă farmaceutic, fosinoprilatul. Rata de conversie a fosinoprilului în fosinoprilat poate fi încetinită la pacienții cu disfuncție hepatică; amplitudinea conversiei rămâne însă neschimbată. Timpul de atingere a concentrațiilor plasmatiche maxime este de 3 ore, independent de doza de fosinopril administrată. După doze orale unice sau multiple, parametri farmacocinetici (de exemplu,  $C_{max}$ , ASC) sunt direct proporționali cu doza de fosinopril administrată.

Fosinoprilul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche ( $\geq 95\%$ ), dar legarea de componentele celulare ale sângelui este neglijabilă.

Fosinoprilul are un volum de distribuție relativ mic. Studiile efectuate la animale au arătat că fosinoprilul și fosinoprilatul nu traversează bariera hemato-encefalică, dar fosinoprilatul trece prin placentă la animalele gestante.

După administrarea unei doze orale radiomarcate de fosinopril, 75% din radioactivitatea din plasmă a fost prezentă ca fosinoprilat activ, 20-30% sub formă de conjugat glucuronic de fosinoprilat, iar 1-5% sub formă de metabolit p-hidroxi fosinoprilat. Metabolitul p-hidroxi este un inhibitor puternic al enzimei de conversie a angiotensinei sub formă de fosinoprilat; conjugatul glucuronic este lipsit de activitate inhibitorie a enzimei de conversie a angiotensinei.

După administrarea intravenoasă, fosinoprilatul este eliminat aproximativ în mod egal prin ficat și rinichi. La subiecții sănătoși, clearance-ul mediu al fosinoprilatului administrat intravenos a fost 26-39 ml/min. La pacienții hipertensivi cu funcție renală și hepatică normală care primesc doze repetate de fosinopril, timpul efectiv de înjumătățire plasmatică prin acumulare al fosinoprilatului este în medie de 11,5 ore. La pacienții cu insuficiență cardiacă, timpul efectiv de înjumătățire plasmatică a fost de 14 ore.

Fosinoprilul nu este bine dializat. Clearance-ul fosinoprilatului prin hemodializă și dializă peritoneală este în medie de 2% respectiv 7% din clearance-ul ureei.

La pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei < 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), clearance-ul total al fosinoprilatului din organism este aproximativ jumătate din cel al pacienților cu funcție renală normală, în timp ce absorbția, biodisponibilitatea și legarea de proteinele plasmatică nu sunt alterate semnificativ. Clearance-ul fosinoprilatului nu diferă considerabil în funcție de gradul de insuficiență renală; eliminarea renală diminuată este compensată de o eliminare hepatobiliară crescută. O creștere modestă a ASC (de mai puțin de două ori decât cele normale) s-a observat la pacienții cu diverse grade de insuficiență renală, inclusiv insuficiență renală terminală (clearance-ul creatininei < 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

La pacienții cu insuficiență hepatică (ciroză alcoolică sau biliară), volumul hidrolizei fosinoprilului nu este redus considerabil, deși rata hidrolizei poate fi încetinită; clearance-ul total aparent al fosinoprilatului este aproximativ jumătate față de cel al pacienților cu funcție hepatică normală.

La vârstnici (bărbați) (65-74 ani) cu funcții renale și hepatice normale clinic, nu au fost observate diferențe semnificative ale parametrilor farmacocinetici ai fosinoprilatului, comparativ cu cele ale subiecților tineri (20-35 ani).

### 5.3 Date preclinice de siguranță

#### *Carcinogeneza și mutageneza*

În studiile efectuate timp de doi ani asupra șoarecilor și șobolanilor cu doze zilnice de până la 400 mg/kg (de 500 de ori mai mari decât doza maximă la om) nu s-au înregistrat efecte carcinogene.

Nici fosinoprilul sodic, nici fosinoprilatul activ nu s-au dovedit mutagene la testul Ames, la testul limfomului la șoarece sau la testul de conversie a genelor mitotice. Fosinoprilul nu s-a dovedit genotoxic nici la testul *in vivo* al micronucleilor la șoarece și nici la testul citogenetic pe măduva osoasă de șoarece *in vivo*.

La testul citogenetic pe celule ovariene de hamster chinezesc, fosinoprilul a crescut frecvența aberațiilor cromozomiale la testarea fără activare metabolică la o concentrație toxică pentru celule. Nu s-au constatat, totuși, creșteri ale aberațiilor cromozomiale la concentrații mai mici de medicament fără activare metabolică sau la orice concentrație cu activare metabolică.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Stearil fumarat de sodiu  
Crospovidonă XL-10  
Lactoză  
Povidonă K-30  
Celuloză microcristalină

### 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

### 6.3 Perioada de valabilitate

Monopril 10 mg  
18 luni

Monopril 20 mg  
2 ani

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 2 blistere din Al/PVC/PVdC a câte 14 comprimate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

BAUSCH HEALTH IRELAND LIMITED

3013 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, D24PPT3, Irlanda

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

9760/2017/01

9761/2017/01

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2017.

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Aprilie 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.