

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Monopril 10 mg tablete  
Monopril 20 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Monopril 10 mg tablete: svaka tableta sadrži 10 mg fosinoprilnatrija.  
Monopril 20 mg tablete: svaka tableta sadrži 20 mg fosinoprilnatrija.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaka 10 mg tableta sadrži 118 mg laktoza hidrata.

Svaka 20 mg tableta sadrži 108 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Monopril 10 mg tablete: bijela do gotovo bijela okrugla tableta sa otisnutim „FL10“, promjera 8 mm.

Monopril 20 mg tablete: bijela do gotovo bijela okrugla tableta sa otisnutim „FL20“, promjera 8 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Liječenje hipertenzije.

Liječenje simptomatskog zatajenja srca.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### *Hipertenzija*

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

##### *Bolesnici s hipertenzijom koji se ne liječe diureticima*

###### Početna doza

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

###### Doza održavanja

Uobičajena doza održavanja iznosi 10 mg dnevno kao jednokratna doza. Općenito, ukoliko nije moguće postići željeni terapijski učinak tijekom razdoblja od 3 do 4 tjedna na određenoj razini doze, doza se može postupno povećati do maksimalno 40 mg dnevno.

##### *Bolesnici s hipertenzijom koji se istodobno liječe diureticima*

Nakon uvođenja terapije fosinoprilnatrijem može se pojaviti simptomatska hipotenzija. Vjerojatnost za to je veća kod bolesnika koji istodobno 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 fosinoprilnatrijem. Kod bolesnika s hipertenzijom kod kojih nije moguće prekinuti terapiju diureticima, terapiju fosinoprilnatrijem treba započeti u dozi od 10 mg. Potrebno je kontrolirati bubrežnu funkciju i razinu kalija u serumu. Daljnju dozu fosinoprilnatrija treba prilagoditi ovisno o učinku na krvni tlak. 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 fosinoprilnatrijem pod medicinskim nadzorom tijekom prvih nekoliko sati, sve dok ne nastupi stabilizacija krvnog tlaka.

#### *Zatajivanje srca*

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

Ukoliko se početna doza dobro podnosi, kod bolesnika treba, ovisno o kliničkom učinku, titrirati dozu do 40 mg jednom dnevno. Pojava hipotenzije nakon početne doze ne treba biti razlog za prekid opreznog titriranja fosinoprilnatrija, nakon učinkovitog zbrinjavanja hipotenzije.

Kod bolesnika s teškim zatajenjem srca (NYHA IV) i bolesnika s povišenim rizikom od simptomatske hipotenzije, primjerice bolesnika s manjkom soli, sa ili bez hiponatrijemije, bolesnika s hipovolemijom ili bolesnika koji su primali veće doze diuretske terapije, potrebno je pažljivo praćenje i prije započinjanja terapije po mogućnosti ispraviti navedena stanja. Liječnik 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 liječnik može razmotriti i uvođenje početne doze od 5 mg, kako bi se odredio hipotenzivni učinak kod bolesnika s povišenim rizikom. U daljnjem tijeku, potrebno je prilagoditi dozu, sve dok se ne postigne optimalni učinak. Ovim lijekom ne može se postići navedeno doziranje niže od 5 mg, budući da se tableta ne može lomiti na jednake doze.

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

#### *Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega*

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

#### *Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre*

Preporučuje se početna doza od 10 mg dnevno, međutim, 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 fosinopрила 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 nužno smanjenje doze kod starijih osoba s klinički normalnom funkcijom bubrega i jetre, budući da nisu nađene razlike u farmakokinetičkim parametrima ili antihipertenzivnom učinku u usporedbi s mlađim ispitanicima. Međutim, ne može se isključiti povećana osjetljivost na terapiju kod starijih osoba.

#### Način primjene

Fosinoprilnatrij se primjenjuje peroralno. Uzima se u jednokratnoj dnevnoj dozi uz čašu vode, svaki puta u otprilike isto doba dana. Hrana ne utječe na apsorpciju fosinoprilnatrija. Doza se određuje

individualno, u skladu s profilom bolesnika i učinkom na krvni tlak.

### 4.3 Kontraindikacije

Primjena ovog lijeka kontraindicirana je kod sljedećih stanja:

- preosjetljivost na fosinoprilnatrij ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili neki drugi inhibitor enzima angiotenzinske-konvertaze (ACE),
- anamneza angioedema koji se povezuje s prethodnom terapijom ACE inhibitorom,
- nasljedni ili idiopatski angioneurotski edem,
- drugi i treći trimestar trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6),
- istodobna primjena Monoprila s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1),
- istodobna primjena sa sakubitriplom/valsartanom. Liječenje fosinoprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitripla/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.5).

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### *Simptomatska hipotenzija*

Simptomatska hipotenzija rijetko se susreće kod bolesnika s nekomplikiranom hipertenzijom. Kao i kod drugih ACE inhibitora, hipotenzija je vjerojatnija ukoliko bolesnik ima manjak elektrolita/volumena, primjerice uslijed terapije diureticima, restrikcije soli u hrani, dijalize, proljeva ili povraćanja, ili ima tešku hipertenziju ovisnu o reninu. Prije započinjanja terapije fosinoprilom, potrebno je korigirati depleciju volumena i/ili elektrolita. Prolazna hipotenzivna reakcija ne predstavlja kontraindikaciju za daljnje doze, koje se obično bez poteškoća mogu dati nakon nadoknade elektrolita i/ili volumena.

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

Slične napomene vrijede i za bolesnike s ishemijskom bolešću srca ili cerebrovaskularnom bolešću, u kojih prekomjeran pad krvnog tlaka može rezultirati infarktom miokarda ili cerebrovaskularnim inzultom.

Hipotenzija obično ne predstavlja razlog za prekid terapije fosinoprilom. Učinak je najveći u početku liječenja, a stabilizira se tijekom 1-2 tjedna i obično se postiže odgovarajuća razina krvnog tlaka, bez smanjenja terapijskog učinka.

#### *Stenoza aortnog i mitralnog zaliska / hipertrofijska kardiomiopatija*

Kao i druge ACE inhibitore, fosinoprilnatrij treba davati s oprezom kod bolesnika sa stenozom mitralnog zaliska i opstrukcijom izgonskog trakta lijevog ventrikla, poput aortne stenozе ili hipertrofijske kardiomiopatije.

#### *Oštećena funkcija bubrega*

U slučaju oštećene funkcije bubrega nije nužna prilagodba početne doze fosinoprilnatrija. Rutinska kontrola kalija i kreatinina kod ovih bolesnika sastavni su dio medicinskog praćenja.

U bolesnika s teškim zatajivanjem srca, čija renalna funkcija može ovisiti o aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteron sustava, liječenje ACE inhibitorom može biti povezano s oligurijom i/ili progresivnom azotemijom s akutnim zatajivanjem bubrega i/ili smrću.

Kod nekih bolesnika s bilateralnom stenozom renalne arterije ili sa stenozom arterije za solitarni bubreg koji su liječeni ACE inhibitorima, opisani su porasti dušika iz ureje i kreatinina u serumu, koji su nakon prekida terapije obično reverzibilni. To je posebno vjerojatno kod bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom. Ukoliko je prisutna i renovaskularna hipertenzija, postoji povišen rizik teške hipotenzije i insuficijencije bubrega. Kod ovih bolesnika liječenje treba započeti pod pomnim medicinskim nadzorom s niskim dozama i uz pažljivu titraciju doze. Budući da liječenje diureticima može biti čimbenik koji pridonosi gore navedenim stanjima, tijekom prvih tjedana terapije fosinoprilnatrijem iste treba ukinuti i kontrolirati funkciju bubrega.

Neki bolesnici s hipertenzijom koji nemaju očitu prethodno prisutnu renalnu vaskularnu bolest razvijaju porast ureje i kreatinina u serumu, koji je obično manje izražen i prolazan, kada se fosinoprilnatrij daje istodobno s diuretikom. To je vjerojatnije kod bolesnika s prethodno prisutnim oštećenjem funkcije bubrega. Može biti potrebno smanjenje doze i/ili prekid terapije diuretikom i/ili ACE inhibitorom.

#### *Kalij u serumu*

ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalijemiju jer inhibiraju otpuštanje aldosterona. Taj učinak obično nije značajan u bolesnika koji imaju normalnu bubrežnu funkciju. Međutim, u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom, dijabetesom mellitusom, hipoaldosteronizmom i/ili bolesnika koji uzimaju nadomjeske kalija (uključujući nadomjeske soli), diuretike koji štede kalij, trimetoprim ili kotrimoksazol (poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol) te osobito antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora, može doći do hiperkalijemije. Diuretike koji štede kalij i blokatore angiotenzinskih receptora potrebno je primjenjivati uz oprez u bolesnika koji se liječe ACE inhibitorima, uz praćenje vrijednosti kalija u serumu i bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.5).

#### *Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)*

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzinskih II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzinskih II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1). Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se provoditi samo pod nadzorom specijalista i uz učestalo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka. ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

#### *Proteinurija*

Kod bolesnika s prethodno postojećim oštećenjem funkcije bubrega može se u rijetkim slučajevima pojaviti proteinurija. U slučaju klinički relevantne proteinurije (veće od 1 g/dan), fosinopril se smije upotrijebiti tek nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika, uz redoviti nadzor kliničkih i laboratorijskih biokemijskih parametara.

#### *Preosjetljivost /angioedem*

Kod bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući i fosinoprilnatrij, rijetko su opisani slučajevi angioedema lica, usana, jezika, glotisa, larinksa, opstrukcije dišnih puteva koja može biti fatalna i/ili oticanja ekstremiteta. Nužno je odmah prekinuti uzimanje fosinoprilnatrija i započeti s 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 fosinoprilnatrijem; neki su slučajevi zahtijevali liječenje.

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika od angioedema. Liječenje sakubitrilom/valsartanom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze fosinoprila. Liječenje fosinoprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitрила/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (npr. oticanja dišnih putova 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 usporedbi s ostalim rasama. Bolesnici s anamnezom angioedema koji nije bio povezan s 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 povijesti bolesti angioedema lica i uz normalne razine C1 esteraze. Angioedem je dijagnosticiran CT-om, ultrazvukom ili pri operaciji. Simptomi su se povukli nakon prekida liječenja ACE inhibitorom. Zbog svega navedenog, u diferencijalnoj dijagnozi bolesnika s abdominalnim bolovima treba uzeti u obzir angioedem induciran ACE inhibitorima.

#### *Anafilaktoidne reakcije tijekom desenzitizacije*

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

#### *Anafilaktoidne reakcije tijekom visokoprotodne dijalize/afereze lipoproteina*

Anafilaktoidne reakcije opisane su kod bolesnika koji su dijalizirani na visokoprotodnim membranama i istodobno liječeni ACE inhibitorima. Rijetko je opisana po život opasna anafilaktoidna reakcija kod bolesnika koji su uzimali ACE inhibitore za vrijeme LDL afereze s dekstran sulfatom. Kod takvih je bolesnika 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 kolestatskom žuticom ili hepatitisom te napreduje do fulminantne nekroze i (ponekad) smrti. Mehanizam nastanka ovog sindroma nije protumačen. Kod bolesnika koji primaju fosinoprilnatrij i razviju žuticu ili značajan porast jetrenih enzima, uzimanje fosinoprilnatrija treba prekinuti i nastaviti s odgovarajućim liječničkim kontrolama i praćenjem.

#### *Neutropenija / agranulocitoza*

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

#### *Rasa*

Kao i kod ostalih ACE inhibitora, fosinoprilnatrij može biti manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka kod bolesnika crne rase, nego kod ostalih rasa, budući da u populaciji crne rase vjerojatno 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 induciran ACE inhibitorima treba vrednovati u sklopu diferencijalne dijagnoze kašlja.

### *Kirurški zahvati / anestezija*

Kod bolesnika kod kojih su planirani veći kirurški zahvati ili za vrijeme anestezije lijekovima koji uzrokuju hipotenziju, fosinoprilnatrij 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 antidijabeticima ili inzulinom, potrebne su česte kontrole glikemije tijekom prvog mjeseca liječenja ACE inhibitorom (vidjeti dio 4.5).

### *Litij*

Kombinacija litija i fosinoprilnatrija općenito se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

### *Trudnoća*

Liječenje ACE inhibitorima ne bi se smjelo započinjati tijekom trudnoće. Osim ukoliko se ACE inhibitori ne smatraju neophodnima, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na drugu antihipertenzivnu terapiju koja ima ustanovljen sigurnosni profil tijekom trudnoće. Kada se potvrdi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti te, ukoliko je prikladno, započeti drugu terapiju (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

### *Fetalna / neonatalna oboljenja i smrtnost*

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

### *Pedijatrijska populacija*

Primjena fosinopрила u ovoj dobnoj skupini ne preporučuje se jer nema dovoljno podataka o djelotvornosti i sigurnosti.

### *Starije osobe*

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

### *Laktoza*

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

### *Natrij*

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana jer povećava rizik od angioedema (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (vidjeti dio 4.4).



### *Diuretici*

Ukoliko se terapiji fosinoprilnatrijem dodaje diuretik, antihipertenzivni učinak obično je aditivni. Kod bolesnika koji već uzimaju diuretike, a posebice kod 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 pretjeran pad krvnog tlaka nakon dodavanja fosinoprilnatrija obično unutar sat vremena nakon primjene lijeka. Mogućnost simptomatske hipotenzije kod fosinoprilnatrija može se smanjiti prekidom diuretske terapije 2-3 dana prije početka liječenja fosinoprilnatrijem (vidjeti dijelove 4.4 i 4.2).

Ukoliko se fosinoprilnatrij daje zajedno s diuretikom koji dovodi do gubitka kalija, hipokalijemija uzrokovana diuretikom može se ublažiti.

### *Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij (vidjeti dio 4.4.)*

Iako vrijednosti kalija u serumu obično ostaju unutar granica normale, u nekih bolesnika liječenih fosinoprilom može se javiti hiperkalijemija. Diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid, eplerenon), nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij mogu značajno povisiti vrijednosti kalija u serumu. Potreban je oprez i kada se fosinopril primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji povisuju vrijednosti kalija u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim djeluje poput diuretika koji štedi kalij kao što je amilorid. Stoga se kombinacija fosinopriila s navedenim lijekovima ne preporučuje. Ako je istodobna primjena indicirana, treba ih primjenjivati uz oprez i učestalo praćenje vrijednosti kalija u serumu.

### *Ciklosporin*

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i ciklosporina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

### *Heparin*

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i heparina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

### *Blokatori angiotenzinskih II receptora ili aliskiren*

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

### *Litij*

Za vrijeme istodobnog davanja litija i ACE inhibitora opisan je reverzibilan porast koncentracije litija u serumu i toksičnosti. Istodobno uzimanje tiazidskih diuretika može povećati rizik toksičnosti litija i pojačati već povećanu toksičnost litija s ACE inhibitorima. Ne preporučuje se primjena fosinoprilnatrija s litijem, ali, ukoliko je kombinacija neophodna, nužna je česta kontrola razine litija u serumu (vidjeti dio 4.4).

### *Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), uključujući acetilsalicilnu kiselinu $\geq 3$ g/dan*

Kronična primjena NSAIL-a može smanjiti antihipertenzivni učinak ACE inhibitora. NSAIL i ACE inhibitori pokazuju aditivni učinak na porast kalija u serumu i mogu dovesti do pogoršanja bubrežne funkcije. Ovi su učinci obično reverzibilni. Rijetko može doći do zatajivanja bubrega, osim kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom, kao što su starije i dehidrirane osobe. Stoga je pri primjeni fosinopriila i NSAIL-a potrebno redovito kontrolirati funkciju bubrega.

### *Ostali antihipertenzivni lijekovi*

Kombinacija s ostalim antihipertenzivima, poput beta-blokatora, metildope, kalcijevih antagonista i diuretika, može se povećati antihipertenzivni učinak.  
Istodobna primjena gliceril-trinitrata i ostalih nitrata, ili drugih vazodilatatora, može dodatno sniziti krvni tlak.

#### *Triciklički antidepressivi / antipsihotici / anestetici*

Istodobna primjena određenih anestetika (vidjeti dio 4.4), tricikličkih antidepressiva i antipsihotika zajedno s ACE inhibitorima, može dovesti do dodatnog sniženja krvnog tlaka.

#### *Simpatikomimetici*

Simpatikomimetici mogu smanjiti antihipertenzivni učinak ACE inhibitora. Preporučene su redovite provjere krvnog tlaka.

#### *Antidijabetici*

Epidemiološke studije ukazuju na to da istodobno davanje ACE inhibitora i antidijabetika (inzulin, peroralni hipoglikemici) može uzrokovati povećani učinak na sniženje glukoze u krvi s rizikom hipoglikemije. Vjerojatnost pojave ovog fenomena veća je tijekom prvih tjedana kombiniranog liječenja i kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom.

#### *Acetilsalicilna kiselina, trombolitici, beta-blokatori, nitrati*

Fosinoprilnatrij smije se uzimati zajedno sa acetilsalicilnom kiselinom (u kardiološkim dozama), tromboliticima, betablokatorima i/ili nitratima.

#### *Imunosupresivi, citostatici, sistemski kortikosteroidi ili prokainamid, alopurinol*

Kombinaciju fosinoprilnatrija s imunosupresivnim lijekovima i/ili lijekovima koji mogu uzrokovati leukopeniju treba izbjegavati.

#### *Alkohol*

Alkohol pojačava hipotenzivni učinak fosinoprilnatrija.

#### *Antacidi*

Antacidi (npr. aluminijev hidroksid, magnezijev hidroksid, simetikon) mogu poremetiti apsorpciju fosinopрила te stoga ova dva lijeka treba uzeti s razmakom od najmanje dva sata.

#### *Ostali lijekovi*

Bioraspoloživost nevezanog fosinopрила ostaje nepromijenjena uslijed istovremene primjene acetilsalicilne kiseline, klortalidona, cimetidina, digoksina, metoklopramida, nifedipina, propranolola, propantelina ili varfarina.

#### *Interakcije s laboratorijskim pretragama*

Fosinoprilnatrij može uzrokovati lažno niske vrijednosti razine digoksina u serumu, ukoliko se koriste pretrage s metodom apsorpcije ugljena. Umjesto toga mogu se koristiti drugi testovi na bazi antitijela. Preporučuje se prekinuti liječenje fosinoprilnatrijem nekoliko dana prije izvođenja pretraga paratiroidnih žlijezda jer fosinopril može interferirati s metabolizmom kalcija.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### *Trudnoća*

Upotreba ACE inhibitora ne preporučuje se tijekom prvog trimestra trudnoće (vidjeti dio 4.4). Upotreba ACE inhibitora kontraindicirana je tijekom drugog i trećeg trimestra trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Epidemiološki pokazatelji rizika teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tijekom prvog trimestra trudnoće još nisu potvrđeni; ipak mali porast rizika nije moguće isključiti. Osim ukoliko se ACE inhibitori ne smatraju neophodnima, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na drugu



antihipertenzivnu terapiju koja ima ustanovljen sigurnosni profil tijekom trudnoće. Kada se potvrdi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima potrebno je odmah prekinuti te, ukoliko je prikladno, započeti drugu terapiju.

Potvrđeno je da izloženost ACE inhibitorima tijekom drugog i trećeg trimestra trudnoće može uzrokovati fetotoksičnost u ljudi (smanjena bubrežna funkcija, oligohidroamnion, zastoj okoštavanja lubanje) i novorođenačke toksičnosti (zatajivanje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3). Ukoliko dođe do izloženosti ACE inhibitoru nakon drugog trimestra trudnoće, preporučuje se ultrazvučna kontrola bubrega i lubanje.

Dojenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore treba često kontrolirati s obzirom na hipotenziju (vidjeti 4.3 i 4.4).

#### *Dojenje*

Fosinopril se izlučuje u majčinom mlijeku. Zbog vrlo malo informacija o primjeni fosinopрила tijekom dojenja, uzimanje fosinopрила tijekom dojenja nije preporučljivo. Prednost ima drugo liječenje s boljim sigurnosnim profilom, osobito kod novorođenčadi ili nedonoščadi.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Iako se ne očekuje izravan utjecaj fosinoprilnatrija, nuspojave poput hipotenzije, omaglice i vrtoglavice mogu omesti upravljanje vozilima ili strojevima.

Navedeno posebno može biti slučaj u početku liječenja, kod povećanja doze, zamjenom drugih lijekova te u slučaju istodobnog uzimanja alkohola, ovisno o osjetljivosti osobe.

### **4.8 Nuspojave**

Nuspojave kod bolesnika liječenih fosinoprilnatrijem obično su blage i prolazne.

Nuspojave su prikazane prema organskim sustavima, MedDRA preporučenim pojmovima i sljedećim kategorijama učestalosti:

Vrlo često:  $\geq 1/10$

Često:  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$

Manje često:  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$

Rijetko:  $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$

Vrlo rijetko:  $< 1/10\ 000$

Nepoznato: ne može se procijeniti na osnovu postojećih podataka.

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Učestalost</b>	<b>MedDRA pojmovi</b>
<i>Infekcije i infestacije</i>	Često	Infekcije gornjeg dijela dišnog sustava, faringitis, rinitis, virusna infekcija
	Nepoznato	Pneumonija, laringitis, sinusitis, traheobronhitis
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	Rijetko	Prolazna anemija, eozinofilija, leukopenija, limfadenopatija, neutropenija, trombocitopenija
	Vrlo rijetko	Agranulocitoza
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Manje često	Giht, poremećaj apetita, varijacije tjelesne težine, smanjeni apetit, hiperkalijemija
	Rijetko	Hiponatrijemija
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	Često	Promjene raspoloženja, poremećaj spavanja
	Rijetko	Depresija, konfuzno stanje, poremećaj ponašanja
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Često	Omaglica, glavobolja, parestezije
	Manje često	Sinkopa, poremećaj ravnoteže, somnolencija, tremor, poremećaji okusa
	Rijetko	Disfazija, poremećaj pamćenja, dezorijentacija
	Vrlo rijetko	Tranzitorni ishemijski napadaj, cerebralni infarkt, cerebrovaskularni incident

<i>Poremećaji oka</i>	Često	Poremećaj oka, smetnje vida
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	Manje često	Tinitus, vrtoglavica, bol u uhu
<i>Srčani poremećaji</i>	Često	Aritmija, palpitacije, angina pektorisa
	Manje često	Tahikardija, infarkt miokarda, poremećaji provođenja
	Nepoznato	Zastoj srca, kardiorespiratorni zastoj
<i>Krvožilni poremećaji</i>	Često	Hipotenzija, ortostatska hipotenzija
	Manje često	Šok, hipertenzija, tranzitorna ishemija
	Rijetko	Krvarenje, naleti crvenila, periferna vaskularna bolest
	Nepoznato	Hipertenzivna kriza
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	Često	Kašalj, poremećaj sinusa
	Manje često	Dispneja
	Rijetko	Bronhospazam, epistaksa, laringitis/promuklost, kongestija pluća
	Nepoznato	Disfonija, pleuralna bol
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Često	Mučnina, povraćanje, proljev, bol u abdomenu, dispepsija, disgeuzija
	Manje često	Konstipacija, flatulencija, suha usta, privremeni gubitak okusa
	Rijetko	Lezije usta, pankreatitis, oteknuće jezika, distenzija abdomena, disfagija
	Vrlo rijetko	Intestinalni angioedem, (sub)ileus
	Nepoznato	Oralni poremećaj
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	Rijetko	Hepatitis
	Vrlo rijetko	Zatajivanje jetre
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Često	Osip, angioedem, dermatitis
	Manje često	Hiperhidroza, svrbež*, urtikarija*
	Rijetko	Ekhimoza
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	Često	Mišićno-koštana bol, mialgija
	Manje često	Spazmi mišića, slabost skeletnih mišića
	Rijetko	Artritis
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	Često	Poremećaj mokrenja
	Manje često	Zatajivanje bubrega, proteinurija
	Vrlo rijetko	Akutno zatajenje bubrega
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	Manje često	Seksualna disfunkcija
	Nepoznato	Poremećaj prostate
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Često	Bol u prsnom košu (ne kardijalna), astenija, umor, edem
	Manje često	Povišena temperatura, periferni edem
	Nepoznato	Bol
<i>Pretrage</i>	Često	Porast alkalne fosfataze, porast bilirubina, porast LDH, porast transaminaza
	Manje često	Porast tjelesne težine, porast ureje u krvi, porast serumskog kreatinina, prolazni pad hemoglobina, pad hematokrita

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

### *Starije osobe*

Tijekom kliničkih ispitivanja sa fosinoprilnatrijem, incidencija štetnih događaja kod starijih osoba (≥65 godina) je bila slična onoj kod mladih bolesnika.

Hipotenzija ili sinkopa su bile posljedica prekida terapije kod 0,3% bolesnika. Kompleksni simptomi kašlja, bronhospazma i eozinofilije su uočeni kod dva bolesnika koji su uzimali fosinopril.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnosni podaci pedijatrijske populacije koji uzimaju fosinopril još su uvijek ograničeni, budući da su ocijenjeni samo u kratkoročnoj izloženosti. U randomiziranom kliničkom ispitivanju od 253 djece i adolescenata u dobi od 6 do 16 godina, u dvostruko slijepoj fazi ispitivanja u trajanju od 4 tjedna, dogodili su se sljedeći štetni događaji: glavobolja (13,9%), hipotenzija (4,8%), kašalj (3,6%) i hiperkalijemija (3,6%), povišene razine serumskog kreatinina (9,2%), povišene razine serumske kreatinin kinaze (2,9%). Za razliku od odraslih, u ovom ispitivanju prijavljene su ove povišene razine kreatinin kinaze (čak iako su prolazne i bez kliničkih simptoma). Dugoročni učinak fosinopрила na rast, pubertet i opći razvoj nije bio ispitivan.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

## **4.9 Predoziranje**

#### *Simptomi*

Simptomi povezani s predoziranje ACE inhibitorima mogu uključiti hipotenziju, cirkulacijski šok, poremećaje elektrolita, zatajivanje bubrega, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, omaglice, anksioznost i kašalj.

#### *Liječenje*

Preporučeno liječenje predoziranja ovisi o vrsti i težini simptoma, a liječenje je simptomatsko i suportivno. Nakon unosa prevelike doze, primjenu lijeka prekinuti i bolesnike treba strogo kontrolirati. Preporučuje se primijeniti mjere za sprječavanje apsorpcije poput emeze i/ili ispiranja želuca, te mjere za korigiranje hipotenzije.

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

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

*Farmakoterapijska skupina:* Lijekovi s djelovanjem na renin-angiotenzinski sustav; ACE inhibitori, čisti

*ATK oznaka:* C09AA09

#### Mehanizam djelovanja

Fosinoprilnatrij je esterski predlijek dugodjelujućeg ACE inhibitora, fosinoprilata. Nakon peroralnog davanja, fosinopril se brzo i u cijelosti metabolizira u aktivni fosinoprilat. Fosinoprilnatrij sadrži fosfoničku skupinu koja ima sposobnost specifičnog vezivanja na aktivno mjesto peptidil dipeptidaze enzima angiotenzin-konvertaze, čime sprječava pretvorbu dekapeptida angiotenzina I u oktapeptid angiotenzin II. Rezultirajuće smanjenje razine angiotenzina II dovodi do smanjenja vazokonstrikcije i smanjenja izlučivanja aldosterona, što može dovesti do blagog porasta kalija u serumu i gubitka natrija i vode. Obično ne dolazi do promjene u bubrežnom protoku ili brzini glomerularne filtracije.

Inhibicija ACE također sprječava degradaciju snažnog vazodilatatora bradikininina, što doprinosi antihipertenzivnom učinku; fosinoprilnatrij predstavlja terapijski princip kod hipertoničara s niskom razinom renina.

Kod bolesnika sa zatajivanjem srca, pretpostavlja se da su korisni učinci fosinoprilnatrija uglavnom posljedica supresije sustava renin-angiotenzin-aldosteron; inhibicija ACE smanjuje volumno i tlačno opterećenje.

#### Farmakodinamički učinci

Davanje fosinoprilnatrija bolesnicima s hipertenzijom dovodi do smanjenja krvnog tlaka kako u stojećem, tako i u ležećem položaju, bez značajnijeg porasta srčane frekvencije.

Fosinoprilnatrij kod hipertenzije smanjuje krvni tlak unutar jednog sata po davanju, pri čemu se maksimalni učinak može opaziti nakon 2-6 sati. Antihipertenzivni učinak kod uobičajene dnevne doze traje 24 sata. Kod nekih bolesnika koji uzimaju niže doze učinak može biti manji na kraju intervala doziranja. Ortostatski učinci i tahikardija su rijetki, ali se mogu javiti kod bolesnika s manjkom soli ili hipovolemijom (vidjeti odlomak 4.4). Kod nekih bolesnika terapija do postizanja optimalnog krvnog tlaka može trajati 3-4 tjedna. Fosinoprilnatrij i tiazidski diuretici imaju aditivni učinak.

Kod bolesnika sa zatajivanjem srca, fosinoprilnatrij poboljšava simptome i toleranciju napora te smanjuje stupanj težine i učestalost hospitalizacija zbog srčane dekompenzacije.

U studiji s 8 bolesnika sa cirozom jetre, fosinopril 20 mg/dan tijekom 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 s diureticima sa ili bez digitalisa, primjena fosinoprilnatrija rezultirala je povećanjem udarnog volumena, padom plućnog kapilarnog tlaka i promjenom sistemskog vaskularnog otpora. To je rezultiralo hemodinamski rasterećenjem srca (istovremeni pad predopterećenja i naknadnog opterećenja) i poboljšanjem simptomatologije.

Primjena fosinoprilnatrija jednom dnevno rezultirala je produženim pozitivnim hemodinamskim učinkom preko 24 sata kod bolesnika koji su liječeni tijekom 10 tjedana. Usprkos smanjenom tlaku punjenja ventrikula došlo je do smanjene frekvencije srca i povećanja indeksa udarnog volumena u odnosu na početne vrijednosti. Nije uočena tahifilaksija.

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja ONTARGET (eng. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (eng. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzinskih II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2, uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D bilo je ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom. Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzinskih II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzinskih II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

### *Pedijatrijska populacija*

Smanjenje krvnog tlaka s niskom (0,1 mg/kg), srednjom (0,3 mg/kg) i visokom (0,6 mg/kg) dozom fosinopрила jednom dnevno provjerena je u randomiziranom dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju s 253 djece i adolescenata (u dobi od 6 do 16 godina) s hipertenzijom ili visokim vrijednostima normalnog krvnog tlaka. Na kraju 4 tjedna terapije, srednje smanjenje sistoličkog krvnog tlaka od početne vrijednosti bilo je slično za djecu liječenu s niskim, srednjim ili visokim dozama fosinopрила. Za te tri doze nije se mogla utvrditi povezanost doza-odgovor. Optimalno doziranje nije se moglo odrediti za djecu kod svih dobnih skupina. Odgovarajuća jačina doze nije dostupna za djecu tjelesne težine manje od 50 kg.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### *Apsorpcija*

Opseg apsorpcije fosinopрила nakon peroralnog davanja prosječno iznosi 30% do 40%. Na apsorpciju fosinopрила ne utječe prisutnost hrane u gastrointestinalnom traktu, ali može doći do smanjenja brzine apsorpcije.

Vrijeme do postizanja  $C_{max}$  nije ovisno o dozi, a postiže se nakon otprilike tri sata i odgovara vršnoj inhibiciji reakcije na angiotenzin I presor 3 do 6 sati nakon davanja. Nakon višekratnih ili jednokratnih davanja, farmakokinetički parametri ( $C_{max}$ , AUC) izravno su razmjerni primijenjenoj dozi fosinopрила.

### *Distribucija*

Fosinoprilat se u visokom postotku veže na proteine (>95%) i posjeduje relativno mali volumen distribucije te zanemarivo vezivanje na stanične komponente u krvi.

### *Biotransformacija*

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

### *Eliminacija*

Eliminacija fosinopрила nakon intravenske primjene odvija se jednakim dijelom putem jetre i bubrega. Kod bolesnika s hipertenzijom s normalnom funkcijom jetre i bubrega, koji su primili opetovane doze fosinopрила, efektivno  $T_{1/2}$  za akumulaciju fosinoprilata iznosilo je 11,5 sati. Kod bolesnika sa zatajivanjem srca, efektivno  $T_{1/2}$  iznosilo je 14 sati. Nakon peroralne primjene fosinoprilnatrija, otprilike se pola apsorbirane doze izlučuje u urin i ostatak putem fecesa. Fosinopril se vrlo slabo uklanja dijalizom.

### *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega*

Kod bolesnika sa zatajivanjem bubrega (klirens kreatinina <80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ukupni tjelesni klirens fosinoprilata otprilike je upola manji od klirensa kod bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom, pri čemu nema promjena apsorpcije, bioraspoloživosti i vezivanja na proteine plazme. Ukupni klirens fosinoprilata ne mijenja se u skladu sa stadijem zatajivanja bubrega; smanjenje eliminacije bubrezima kompenzira se porastom hepatobilijarne eliminacije. Kod bolesnika s različitim stadijima zatajivanja bubrega opažen je blagi porast vrijednosti AUC (manje od dvostruke normalne vrijednosti), uključujući bolesnike s terminalnim zatajivanjem bubrega (klirens kreatinina < 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Vidjeti dio 4.2.

### *Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre*

Kod bolesnika sa zatajivanjem jetre (alkoholizam ili bilijarna ciroza), opseg hidrolize fosinoprilnatrija nije značajno smanjen, iako brzina hidrolize može biti sporija; ukupni klirens fosinoprilata iznosi gotovo polovicu vrijednosti klirensa kojeg se bilježi kod bolesnika s normalnom funkcijom jetre. Kod ove skupine bolesnika postoje dokazi o smanjenom hepatičkom klirensu fosinoprilata s kompenzacijskim porastom izlučivanja bubrezima (vidjeti dio 4.2).

### *Starije osobe*

U usporedbi starijih bolesnika (65-74 godine) s klinički normalnom jetrenom i bubrežnom funkcijom i mlađih ljudi (20-35 godina), farmakokinetička svojstva fosinoprilata nisu se znatno razlikovala.

### *Pedijatrijska populacija*

Ograničeni su podaci u djece i adolescenata dobiveni u farmakokinetičkom ispitivanju jednokratne doze kod 19 bolesnika (u dobi od 6 do 16 godina) koji su jednokratno primili 0,3 mg/kg otopine fosinopрила. Dodatno se treba pokazati jesu li AUC i  $C_{max}$  vrijednosti za fosinoprilat (aktivni oblik fosinopрила) kod djece i adolescenata starosti od 6 do 16 godina usporedive s onima kod odraslih osoba koje su primale 20 mg fosinopрила u obliku otopine. Poluvrijeme eliminacije fosinoprilata je bilo 11-13 sati te slično u svim dobnim skupinama.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne upućuju na posebne opasnosti za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosti farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti ne upućuju na negativne učinke fosinopрила na plodnost i reproduktivnu sposobnost štakora, niti na teratogenost. Dokazano je da ACE inhibitori kao klasa, ukoliko se daju tijekom drugog i trećeg trimestra, dovode do neželjenih učinaka u kasnom fetalnom razvoju, sa smrću fetusa i kongenitalnim defektima, posebice lubanje. Opisani su i fetotoksičnost, zastoj intrauterinog rasta i otvoreni ductus arteriosus. Smatra se da su ove razvojne anomalije dijelom posljedica izravnog djelovanja ACE inhibitora na fetalni sustav renin-angiotenzin, a dijelom posljedica ishemijske koja nastaje zbog hipotenzije majke i smanjenja feto-placentarnog protoka krvi i isporuke kisika/hranjivih tvari fetusu (vidjeti dio 4.6.). U studiji u kojoj je fosinopril davan ženama štakora prije parenja i tijekom trudnoće, došlo je do povećane učestalosti smrti mladunaca za vrijeme dojenja. Dokazano je da lijek prolazi kroz posteljicu i izlučuje se u majčinom mlijeku.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

laktoza hidrat  
karmelozanatrij, umrežena  
škrob, prethodno geliran  
celuloza, mikrokristalična  
gliceroldibehenat

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nema.

### **6.3. Rok valjanosti**

2 godine.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C, u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

28 (2 x 14) tableta u OPA/Al/PVC//Al blisteru.



#### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva.

#### **7. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Bausch Health Ireland Limited, 3013 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irska

#### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Monopril 10 mg tablete: HR-H-356056023

Monopril 20 mg tablete: HR-H-615996037

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

11.05.2009./28.10.2016.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

05.05.2021.