FOSIPRES 10 mg compresse
fosinopril sale sodico

Categoria farmacoterapeutica
ACE-inibitori (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina), non associati.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

FOSIPRES è indicato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa e dell'insufficienza cardiaca.

Controindicazioni
Ipersensibilità al principio attivo, ad altri ACE-Inibitori o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
Angioedema ereditario, idiopatico o associato a precedenti somministrazioni di ACE-Inibitori.
Anuria.
Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo Avvertenze speciali).
Età pediatrica (vedere paragrafo Precauzioni per l'uso).
L'uso concomitante di Fosipres con medicinali contenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR <60 ml/min/1.73m2) (vedere paragrafo "Interazioni").

Precauzioni per l'uso
Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Fosipres.

Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)
Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi "Controindicazioni" e "Interazioni").
Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.
Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Angioedema del collo e della testa
Con l'impiego degli ACE-Inibitori, incluso fosinopril, sono stati riportati casi di angioedema, specialmente dopo le prime somministrazioni, anche se, raramente, sono state osservate dopo un prolungato periodo di trattamento. Tale evenienza richiede l'interruzione della terapia e la sostituzione dell'ACE-Inibitore con un diverso antipertensivo. Tale fenomeno interessa le estremità, la faccia, le labbra, le mucose, la lingua, la glottide o la laringe.
L'angioedema con interessamento della lingua, della glottide e/o della laringe può dar luogo all'ostruzione delle vie aeree e talora essere fatale; richiede pertanto la pronta adozione di idonee misure d'emergenza compresa, tra l'altro, l'iniezione sottocutanea di una soluzione 1:1000 di adrenalina (0,3-0,5 ml).
Nel caso di angioedema localizzato ai rimanenti distretti, la terapia deve essere immediatamente sospesa ed il paziente deve essere trattato appropriatamente e tenuto sotto stretto controllo fino alla completa risoluzione del quadro clinico.
Angioedema intestinale: nei pazienti in trattamento con ACE-Inibitori è stato riportato raramente angioedema intestinale. Questi pazienti si presentavano con dolore addominale (con o senza nausea o vomito); in alcuni

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/12/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

casi non c'era storia di angioedema del viso e i livelli di esterasi C-1 erano normali. L'angioedema è stato diagnosticato tramite TAC addominale o ultrasuoni, o con la chirurgia, e i sintomi si sono risolti dopo la sospensione dell'ACE-Inibitore. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale di pazienti in trattamento con ACE-Inibitori che presentino dolore addominale.

Reazioni anafilattoidi

In pazienti in terapia con ACE-Inibitori sono state osservate reazioni anafilattoidi durante emodialisi con membrane per dialisi high-flux e durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) eseguita con colonne al destran-solfato. Questi pazienti dovranno essere trattati con particolare attenzione, soprattutto nel caso di reazioni analoghe pregresse. Si raccomanda l'uso di membrane alternative o di altri farmaci antipertensivi.

In due pazienti in trattamento desensibilizzante al veleno di imenotteri (p. es.: insetti come api, vespe, ecc.), la contemporanea somministrazione di un altro ACE-Inibitore, l'enalapril, ha provocato reazioni anafilattoidi gravi e sostenute. Pertanto in questo caso è necessario usare un antipertensivo di diversa classe.

Ipotensione

Come per gli altri ACE-Inibitori, una risposta ipotensiva marcata si può verificare in corso di trattamento con FOSIPRES, specialmente in occasione della prima dose. L'ipotensione sintomatica è rara nell'ipertensione non complicata.

E' più probabile in alcune categorie di pazienti a rischio, quali quelli con deplezione salina e/o idrica di qualsiasi eziologia (ad es. intensa terapia diuretica) e in soggetti sottoposti a dialisi renale. In tali casi è necessario ripristinare l'equilibrio idro-elettrolitico prima di instaurare il trattamento. In questi pazienti si può manifestare tachicardia.

L'ipotensione da ACE-Inibitori è stata riportata, principalmente, nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca grave o insufficienza renale.

In soggetti con scompenso cardiaco congestizio, sia in presenza che in assenza di disfunzione renale, gli ACE-Inibitori possono causare ipotensione eccessiva, talora associata ad iperazotemia od oliguria, sino ad un quadro di insufficienza renale acuta, potenzialmente letale. In questi soggetti la terapia va instaurata sotto attenta sorveglianza medica, preferibilmente in ambiente ospedaliero; i pazienti andranno seguiti soprattutto nel corso delle prime 2 settimane di trattamento ed in occasione degli incrementi della posologia. Inoltre va presa in considerazione la possibilità di sospendere il trattamento diuretico o ridurre il dosaggio del diuretico in soggetti con pressione arteriosa normale o bassa che siano in trattamento intensivo con diuretici o che evidenzino un quadro di iposodiemia. Queste cautele si applicano anche ai pazienti affetti da cardiopatia ischemica o disordini cerebrovascolari nei quali un'ipotensione eccessiva può causare infarto del miocardio o un accidente cerebrovascolare.

Nel caso si sviluppi ipotensione porre il paziente in posizione supina e, se necessario, somministrare soluzione fisiologica.

In pazienti con insufficienza cardiaca, una riduzione della pressione arteriosa non è una condizione di per sé sufficiente ad indurre l'interruzione del trattamento. Tale riduzione, spesso desiderabile nello scompenso cardiaco, è solitamente maggiore all'inizio del trattamento. L'effetto tende a stabilizzarsi nelle prime due settimane e a scomparire in seguito con il ritorno ai valori pressori pretrattamento senza che si riscontri una riduzione dell'efficacia terapeutica.

Ipertensione nefrovascolare

Nei pazienti con ipertensione nefrovascolare il rischio di ipotensione grave e di insufficienza renale è aumentato dalla somministrazione degli ACE-Inibitori. Il trattamento con diuretici può rappresentare un fattore favorente. In questi pazienti l'inizio della terapia con ACE-Inibitori e l'incremento posologico dovrebbero essere condotti sotto stretto controllo medico, preferibilmente in ambiente ospedaliero. I diuretici dovrebbero essere sospesi e la funzione renale monitorizzata durante le prime settimane di terapia.

Alterata funzione renale

Nel trattamento con ACE-Inibitori, pazienti con preesistente scompenso cardiaco congestizio, ipertensione nefrovascolare (stenosi dell'arteria renale a carico di uno o di entrambi i reni) e intensa deplezione idrica o salina, hanno un rischio aumentato di sviluppare segni di disfunzione renale (aumento di creatinina, azotemia e potassio sierico; proteinuria; alterazioni del volume urinario) che regrediscono tuttavia alla sospensione della terapia.

Aumenti lievi e transitori dell'azotemia e della creatininemia sono possibili occasionalmente anche in pazienti con funzionalità renovascolare apparentemente integra, in particolare se in trattamento contemporaneo con diuretici.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/12/2016

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

Tale evenienza si verifica più frequentemente in soggetti con pregressa alterazione della funzione renale. In soggetti con scompenso cardiaco di grado severo, la funzione renale può dipendere dal sistema renina-angiotensina-aldosterone.
In questi soggetti il trattamento con ACE-Inibitore può indurre iperazotemia ed oliguria che raramente progrediscono verso un quadro di insufficienza renale acuta, talora fatale.
Pur non essendo descritta tale evenienza con FOSIPRES, se tali casi dovessero verificarsi è consigliabile la sospensione della eventuale terapia diuretica oppure la riduzione di dosaggio o la sospensione di FOSIPRES.
Insufficienza epatica
Poiché in parte FOSIPRES viene trasformato nella forma attiva a livello epatico, nei soggetti con insufficienza epatica severa tale conversione può essere rallentata generando livelli plasmatici di fosinopril elevati. In tali occasioni è consigliabile osservare la risposta del paziente in funzione della dose adottata.
In uno studio in pazienti con cirrosi alcolica o biliare la clearance totale del fosinopril è risultata diminuita con un'AUC approssimativamente raddoppiata.
In rari casi, gli ACE-Inibitori sono stati associati ad una sindrome che esordiva con ittero colestatico e progrediva verso una necrosi epatica fulminante, talora con esito letale. Il meccanismo di tale quadro clinico non è conosciuto. Pazienti in trattamento con ACE-Inibitori che evidenzino un marcato incremento degli enzimi epatici o ittero devono interrompere il trattamento ed essere opportunamente seguiti dal medico.
Iperpotassiemia
Nel trattamento con ACE-Inibitori, incluso fosinopril, la presenza delle seguenti condizioni può determinare maggior rischio di iperpotassiemia: insufficienza renale, insufficienza cardiaca, diabete mellito, uso contemporaneo di diuretici risparmiatori di potassio, assunzione di supplementi di potassio e/o sostituti salini contenenti potassio, uso di altri farmaci che provochino aumento del potassio sierico (ad es.: eparina). In queste situazioni è opportuno un regolare controllo della potassiemia.
Anestesia/Chirurgia
Durante intervento chirurgico o nel corso di anestesia con agenti ipotensivizzanti FOSIPRES può incrementare la risposta ipotensiva. Se non è possibile sospendere l'ACE-Inibitore si impone un attento controllo del volume circolatorio.
Neutropenia/Agranulocitosi
Il trattamento con altri ACE-Inibitori è stato, in rari casi, associato ad agranulocitosi e depressione midollare, in particolare in pazienti con associata insufficienza renale e/o collagenopatia (es. LES, sclerodermia) o trattamento con farmaci immunosoppressori. I dati disponibili non sono sufficienti a dimostrare che fosinopril non provochi agranulocitosi. È consigliabile eseguire controlli periodici dei globuli bianchi in pazienti con insufficienza renale e/o collagenopatie e questi pazienti devono essere avvertiti di segnalare immediatamente qualsiasi indicazione di infezione (come ad esempio mal di gola, febbre) che può essere segno di neutropenia.
Stenosi aortica/cardiomiopatia ipertrofica
Gli ACE-Inibitori devono essere usati con cautela nei pazienti con ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro.
Tosse
E' stata riportata durante il trattamento con ACE-Inibitori, incluso FOSIPRES. Si tratta tipicamente di tosse non produttiva, persistente, che si risolve in seguito ad interruzione della terapia. Gli ACE-Inibitori vanno considerati nella diagnosi differenziale della tosse.
Pazienti anziani
Negli studi clinici, non è stata notata alcuna differenza tra l'efficacia o la sicurezza d'impiego del fosinopril nei pazienti anziani rispetto a quella osservata in quelli più giovani.
Tuttavia, non è possibile escludere una maggiore risposta antipertensiva in alcuni tra i pazienti più anziani. La valutazione della funzione renale ed un attento controllo medico sono raccomandati all'inizio del trattamento.
Uso in pediatria
Il prodotto non va usato in età pediatrica, poiché finora non vi sono sufficienti esperienze in merito.

Interazioni

1. Diuretici

Come con altri ACE-Inibitori, una marcata risposta ipotensiva, più frequente nelle prime ore successive alla somministrazione, potrebbe verificarsi con FOSIPRES, quando il paziente è stato pre-trattato con alte dosi di diuretici o in caso di dieta iposodica o dialisi.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/12/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

2. Antiacidi

La somministrazione contemporanea di antiacidi (es. idrossido di alluminio, idrossido di magnesio, simeticone) può ridurre leggermente l'assorbimento intestinale di FOSIPRES. Pertanto, se associati, questi andranno somministrati a distanza di 2 ore.

3. Potassio e diuretici risparmiatori di potassio

Il trattamento con FOSIPRES può ridurre la perdita di potassio causata dai diuretici tiazidici.

I diuretici risparmiatori di potassio (spironolattone, amiloride, triamterene ed altri) o la somministrazione dei sali di potassio possono far aumentare il rischio di iperpotassiemia. Pertanto, l'impiego di tali farmaci, se richiesto, deve essere praticato con cautela ed i livelli di potassiemia controllati frequentemente.

4. Litio

Nei pazienti in trattamento contemporaneo con ACE-Inibitori e litio sono stati descritti aumenti dei livelli ematici di litio e sintomi di intossicazione da litio.

Pertanto, la contemporanea somministrazione dei due farmaci dovrebbe essere fatta con cautela ed i livelli ematici di litio controllati frequentemente.

La contemporanea somministrazione di un diuretico può accrescere la tossicità del litio.

5. Anestetici

Gli ACE-Inibitori possono potenziare l'effetto ipotensivo di alcuni anestetici.

6. Narcotici/antipsicotici

La somministrazione concomitante di ACE-Inibitori e narcotici/antipsicotici può causare ipotensione ortostatica.

7. Ipoglicemizzanti

La somministrazione contemporanea di ACE-Inibitori e farmaci antidiabetici (ipoglicemizzanti orali o insulina) può causare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante di questi ultimi, con maggiore rischio di ipoglicemia, soprattutto durante le prime settimane di trattamento combinato ed in pazienti con funzionalità renale compromessa.

8. Inibitori delle prostaglandine

È stato riportato che l'indometacina riduce l'efficacia antipertensiva degli ACE-Inibitori, soprattutto in soggetti con ipertensione a bassa renina. Altri composti antinfiammatori non steroidei (es. acido acetilsalicilico) potrebbero avere effetti similari.

9. Simpaticomimetici

Possono ridurre l'effetto antipertensivo degli ACE-Inibitori.

10. Allopurinolo, agenti citostatici o immunodepressori, corticosteroidi sistemici o procainamide

La somministrazione concomitante agli ACE-Inibitori può aumentare il rischio di leucopenia.

11. Alcool

Aumenta l'effetto ipotensivo.

12. FANS

Quando gli ACE inibitori sono somministrati simultaneamente con farmaci antinfiammatori non steroidei (per es. inibitori selettivi della Cox 2, acido acetilsalicilico a partire da 325 mg/die e FANS non selettivi), si può verificare un'attenuazione dell'effetto antipertensivo.

L'uso concomitante di ACE inibitori e FANS può portare ad un aumentato rischio di peggioramento della funzione renale che comprende possibile insufficienza renale acuta ed aumento dei livelli del potassio sierico specialmente in pazienti con pre-esistente compromessa funzione renale. La combinazione deve essere somministrata con cautela specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale all'inizio della terapia concomitante.

13. Interazione con i test di laboratorio

Il fosinopril può interferire con la determinazione dei valori plasmatici di digossina facendo risultare valori inferiori a quelli reali quando determinati con metodiche di assorbimento su carbone attivo come il Digi-Tab. In alternativa può essere usato il metodo Coat-A-Count, che si basa su anticorpi "COATED-TUBE". Inoltre, la terapia con FOSIPRES va interrotta alcuni giorni prima della valutazione di laboratorio della funzione paratiroidea.

14. Altre

FOSIPRES e i suoi metaboliti non provocano interazioni con il cibo.

Gli studi di interazione farmacocinetica in dose singola o multipla con acido acetilsalicilico, clortalidone, nifedipina, propranololo, idroclorotiazide, cimetidina, metoclopramide, propantelina, digossina, warfarin, non

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/12/2016

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

hanno mostrato modificazioni della biodisponibilità del fosinopril non legato.
La biodisponibilità, il legame proteico e l'effetto anticoagulante del warfarin (valutato con il tempo di protrombina) non sono risultati alterati dalla contemporanea somministrazione di FOSIPRES.

ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren:
I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi "Controindicazioni" e "Precauzioni per l'uso").

Avvertenze speciali
In caso di accertata intolleranza agli zuccheri contattare il medico curante prima di assumere il medicinale.
Gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di ACE inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza. L'uso di ACE inibitori è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo Controindicazioni).

La terapia con ACE inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza.
L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio.
Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza il medico deve essere immediatamente informato in quanto si deve ricorrere ad un trattamento antiipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore.
Quando viene diagnosticata una gravidanza il medico deve essere immediatamente informato in quanto il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.
Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.
I neonati le cui madri abbiano assunto ACE inibitori devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione, oliguria ed iperpotassiemia.

Allattamento
Poiché sono disponibili solo dati molto limitati riguardanti l'uso di FOSIPRES durante l'allattamento, FOSIPRES non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o prematuri

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Sebbene il medicinale non influenzi la capacità di guidare veicoli e l'uso di macchinari, molto raramente possono manifestarsi effetti indesiderati come vertigini e disturbi alla vista.

Dose, modo e tempo di somministrazione
Ipertensione: la posologia giornaliera necessaria per mantenere un controllo stabile della pressione è compresa tra 10-40 mg. La maggior parte dei pazienti ottiene un adeguato controllo della pressione arteriosa con una unica dose giornaliera di 20 mg.
La dose iniziale raccomandata di FOSIPRES (fosinopril sale sodico) è di 10 mg una volta al dì. Il dosaggio giornaliero può essere in seguito modificato valutando la risposta pressoria del paziente.
In alcuni pazienti trattati con unica dose giornaliera, può verificarsi una riduzione dell'effetto antipertensivo

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/12/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

alla fine dell'intervallo della dose. In tal caso, si deve considerare una duplice dose giornaliera. Se la pressione non è soddisfacentemente controllata con FOSIPRES in monoterapia, si può aggiungere un diuretico.
La concomitante somministrazione di FOSIPRES con supplementi di potassio, sostituti dei sali di potassio o diuretici risparmiatori di potassio può portare ad aumenti della potassiemia.
Insufficienza cardiaca: la dose iniziale di FOSIPRES è di 10 mg una volta al giorno. L'inizio della terapia, deve avvenire sotto controllo medico. Se la dose iniziale è ben tollerata, si può procedere, in accordo con la risposta clinica, ad un incremento posologico sino a 40 mg una volta al giorno. L'eventuale comparsa di ipotensione dopo la dose iniziale, non deve comunque precludere un incremento posologico. Ovviamente, l'ipotensione dovrà essere attentamente valutata e trattata.
Il fosinopril possiede una via di eliminazione duplice (epatica e renale) e pertanto, non sono di solito necessarie riduzioni della dose nei pazienti con alterata funzione epatica o renale.
Pazienti ad alto rischio
Nei pazienti ad alto rischio la prima somministrazione di un ACE-Inibitore può indurre ipotensione marcata (vedere paragrafo Precauzioni per l'uso).
L'inizio della terapia richiede, se possibile, la correzione di un'eventuale deplezione salina e/o idrica, la sospensione del trattamento diuretico per 2-3 giorni e l'impiego della dose minima. Ove ciò non sia possibile, nei pazienti ad alto rischio la dose normale dovrebbe essere dimezzata.
Nei pazienti affetti da ipertensione maligna o da insufficienza cardiaca grave l'inizio della terapia o l'aggiustamento posologico dovrebbero essere condotti in ambiente ospedaliero.
In occasione della prima somministrazione di FOSIPRES e dei successivi incrementi del dosaggio dell'ACE-Inibitore e/o del diuretico i pazienti ad alto rischio di ipotensione acuta grave (vedere paragrafo Precauzioni per l'uso) dovrebbero essere monitorizzati, preferibilmente, in ambiente ospedaliero per un periodo sufficiente a coprire almeno il picco di effetto antipertensivo di fosinopril (3-6 ore).
Ciò vale anche per i pazienti affetti da malattia ischemica cardiaca o cerebrale in cui l'ipotensione grave può causare un infarto miocardico o un accidente cerebrovascolare.

Uso nei pazienti anziani
Nessun aggiustamento posologico è necessario nei soggetti anziani poiché né i parametri farmacocinetici, né la risposta antipertensiva, né la sicurezza d'impiego sono diversi da quelli riscontrati nei soggetti giovani.
Comunque non risulta possibile escludere una maggiore risposta in alcuni tra i pazienti più anziani.

Uso nell'insufficienza renale ed epatica
Per la sua peculiare eliminazione duplice e compensatoria, FOSIPRES non richiede aggiustamenti posologici.
Solo nei portatori di insufficienza epatica o renale di grado severo, è consigliabile iniziare la terapia con il dosaggio di 10 mg, adattando successivamente la dose in funzione della risposta pressoria del paziente.

Durata del trattamento
Secondo prescrizione medica.

Sovradosaggio
Non sono state descritte nell'uomo sindromi da sovradosaggio da fosinopril.
I sintomi da sovradosaggio da ACE-Inibitore sono: ipotensione, shock, perdita di coscienza, bradicardia, disordini elettrolitici e insufficienza renale.
In caso di sovradosaggio il paziente dovrà essere mantenuto sotto stretto controllo medico preferibilmente in una unità di terapia intensiva, con controllo frequente degli elettroliti sierici e della creatininemia. Il trattamento suggerito include l'induzione di vomito se l'ingestione è recente e/o una lavanda gastrica o la somministrazione di adsorbenti o sodio solfato entro 30 minuti dalla ingestione. Se si verifica ipotensione il paziente dovrebbe essere mantenuto in posizione supina e gli devono essere somministrati rapidamente integratori liquidi e salini; se necessario, occorre considerare, tra l'altro, un trattamento con angiotensina II, la somministrazione di atropina o l'applicazione di un pacemaker.
FOSIPRES è scarsamente dializzabile. La clearance del fosinoprilato tramite emodialisi e dialisi peritoneale risulta essere rispettivamente il 2% e il 7% della clearance dell'urea.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/12/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

EFFETTI INDESIDERATI
L'incidenza di effetti indesiderati è risultata uguale in pazienti giovani e anziani (≥65 anni).
Gli effetti indesiderati segnalati più di frequente nel corso di studi clinici controllati con FOSIPRES nell'**ipertensione** (durata del trattamento da 2 a 3 mesi) sono di seguito riportati:

Generali	Astenia, dolore toracico, edema periferico, infezioni virali, dolore.
Cardiovascolari	Palpitazioni, alterazioni del ritmo.
Dermatologici	Rash
Gastrointestinali	Nausea e vomito, diarrea, dolore addominale, bruciore
Muscoloscheletrici	Mialgia, dolore muscoloscheletrico
Neurologici	Cefalea, vertigini, alterazioni del tono dell'umore, parestesie, disturbi del sonno
Respiratori	Tosse, sinusopatia, infezioni delle prime vie respiratorie, rinite, faringite
A carico del sensorio	Disturbi oculari, alterazioni del gusto, disturbi del visus
Urogenitali	Disfunzione sessuale, disturbi della minzione.
Alterazioni dei parametri di laboratorio	Osservate in corso di trattamento con fosinopril: iperpotassiemia, leucopenia, neutropenia, eosinofilia, incremento degli indici di funzionalità epatica (transaminasi, LDH, fosfatasi alcalina, bilirubina)

L'interruzione del trattamento per evento avverso o alterazione di parametri di laboratorio è stata del 3% nel gruppo fosinopril e 1,2% nel gruppo placebo.

Altri disturbi riportati con fosinopril e altri ACE-Inibitori sono elencati di seguito

Generali	Debolezza, febbre, iperidrosi, ecchimosi
Cardiovascolari	Arresto cardiaco, angina/infarto del miocardio, accidenti cerebrovascolari, crisi ipertensive, tachicardia, flushing, vasculopatie periferiche. Ipotensione (0,1%), ipotensione ortostatica (1,5%) e sincope (0,2%) sono talora state osservate in corso di trattamento con fosinopril. Nello 0,3% dei casi l'insorgenza di ipotensione e/o sincope hanno determinato l'interruzione del trattamento
Dermatologici	Prurito, dermatite e orticaria
Endocrino/metabolici	Gotta
Gastrointestinali	Emorragia, pancreatite, epatite, tumefazione a carico della lingua, disfagia, lesioni del cavo orale, distensione addominale, alterazioni dell'appetito/del peso, costipazione, flatulenza, secchezza delle fauci
Ematologici	Linfoadenopatia.
Muscoloscheletrici	Artrite.
Neurologici	Disturbi dell'equilibrio, disturbi della memoria, sonnolenza, stato confusionale.
Respiratori	Dispnea, broncospasmo, polmonite, congestione polmonare, laringite/raucedine, epistassi. In due pazienti è stato osservato un complesso sintomatologico caratterizzato da tosse, broncospasmo ed eosinofilia.
A carico del sensorio	Tinnito, dolore auricolare
Urogenitali	Insufficienza renale, disturbi prostatici.
Alterazioni dei parametri di laboratorio	Iperpotassiemia, leucopenia, neutropenia, eosinofilia, livelli aumentati di transaminasi, LDH, fosfatasi alcalina e

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/12/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

	bilirubina.

Eventi avversi possibilmente o probabilmente correlati, o con correlazione incerta, alla terapia intervenuti in almeno l'1% dei pazienti trattati con fosinopril in studi clinici controllati verso placebo nell'**insufficienza cardiaca** sono: vertigine, tosse, ipotensione, nausea/vomito, diarrea, dolore toracico non cardiaco, ipotensione ortostatica, palpitazioni, rash, debolezza, angina pectoris.
Altri eventi avversi possibilmente o probabilmente correlati, o con correlazione incerta, alla terapia intervenuti nello 0,4-1,0% dei pazienti trattati (eccezioni in parentesi) con fosinopril in studi clinici controllati verso placebo nell'insufficienza cardiaca sono:

Generali	Febbre, aumento di peso, iperidrosi
Cardiovascolari	Morte improvvisa, arresto cardio-espiratorio, shock (0,2%), disturbi del ritmo, edema periferico, ipertensione, sincope, disturbi della conduzione
Dermatologici	Prurito
Endocrino/metabolici	Gotta, disfunzione sessuale
Gastrointestinali	Diminuzione dell'appetito, secchezza delle fauci, costipazione, flatulenza.
Ematologici	Angioedema (0,2%).
Muscoloscheletrici	Mialgia, debolezza delle estremità
Neurologici	Infarto cerebrale, attacco ischemico transitorio, depressione parestesia, vertigine, modificazioni dell'umore, tremori
Respiratori	Rinite, sinusite, tracheobronchite, dolore pleurico
A carico del sensorio	Disturbi del visus, alterazioni del gusto
Urogenitali	Disturbi urinari

I seguenti effetti indesiderati sono stati associati alla terapia con ACE-Inibitori: reazioni anafilattoidi (vedi Precauzioni per l'uso), agranulocitosi, pancitopenia, ittero colestatico o epatocellulare, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, alopecia, ileo paralitico e una sindrome che include artralgia/artrite, vasculite, sierosite, mialgia, febbre, rash, o altre manifestazioni dermatologiche, positività per gli anticorpi antinucleo, VES elevata, eosinifilia e leucocitosi.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.
E' importante comunicare al medico o al farmacista la comparsa di qualsiasi effetto indesiderato anche non descritto nel foglio illustrativo.

SCADENZA E CONSERVAZIONE
Scadenza: vedere la data di scadenza riportata sulla confezione
La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.
Attenzione: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

Precauzioni speciali per la conservazione: conservare a temperatura ambiente al riparo dall'umidità.
Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

Composizione
Ogni compressa contiene: principio attivo: fosinopril sale sodico 10 mg, eccipienti: lattosio anidro, cellulosa microcristallina, crospovidone, povidone, sodio stearil fumarato.

Forma farmaceutica e contenuto
Compresse per uso orale.
FOSIPRES 10 mg compresse – 28 compresse

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/12/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l., Via Sette Santi, 3 - Firenze

Produttore responsabile del rilascio dei lotti:
Bristol-Myers Squibb s.r.l., Località Contrada Fontana del Ceraso - Anagni (FR)
A. Menarini Manufacturing Logistics and Services s.r.l., Loc. Campo di Pile - L'Aquila

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco:
Febbraio 2015.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/12/2016

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

RIASSUNTO CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. **DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**:
FOSIPRES 20 mg compresse

2. **COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**:
ogni compressa contiene.
Principio attivo: fosinopril sale sodico 20 mg.
Per gli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. **FORMA FARMACEUTICA**:
compresse per uso orale, di colore bianco.

4. **INFORMAZIONI CLINICHE**

4.1 Indicazioni terapeutiche

FOSIPRES è indicato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa e dell'insufficienza cardiaca.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Ipertensione: la posologia giornaliera necessaria per mantenere un controllo stabile della pressione è compresa tra 10-40 mg. La maggior parte dei pazienti ottiene un adeguato controllo della pressione arteriosa con una unica dose giornaliera di 20 mg.
La dose iniziale raccomandata di FOSIPRES (fosinopril sale sodico) è di 10 mg una volta al dì. Il dosaggio giornaliero può essere in seguito modificato valutando la risposta pressoria del paziente.
In alcuni pazienti trattati con unica dose giornaliera, può verificarsi una riduzione dell'effetto antipertensivo alla fine dell'intervallo della dose. In tal caso, si deve considerare una duplice dose giornaliera. Se la pressione non è soddisfacentemente controllata con FOSIPRES in monoterapia, si può aggiungere un diuretico.
La concomitante somministrazione di FOSIPRES con supplementi di potassio, sostituti dei sali di potassio o diuretici risparmiatori di potassio può portare ad aumenti della potassiemia.Insufficienza cardiaca: la dose iniziale di FOSIPRES è di 10 mg una volta al giorno. L'inizio della terapia, deve avvenire sotto controllo medico. Se la dose iniziale è ben tollerata, si può procedere, in accordo con la risposta clinica, ad un incremento posologico sino a 40 mg una volta al giorno. L'eventuale comparsa di ipotensione dopo la dose iniziale, non deve comunque precludere un incremento posologico. Ovviamente, l'ipotensione dovrà essere attentamente valutata e trattata.
Il fosinopril possiede una via di eliminazione duplice (epatica e renale) e pertanto, non sono di solito necessarie riduzioni della dose nei pazienti con alterata funzione epatica o renale.
Pazienti ad alto rischio
Nei pazienti ad alto rischio la prima somministrazione di un ACE-Inibitore può indurre ipotensione marcata (vedere paragrafo 4.4).
L'inizio della terapia richiede, se possibile, la correzione di un'eventuale deplezione salina e/o idrica, la sospensione del trattamento diuretico per 2-3 giorni e l'impiego della dose minima.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/12/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Ove ciò non sia possibile, nei pazienti ad alto rischio la dose normale dovrebbe essere dimezzata.
Nei pazienti affetti da ipertensione maligna o da insufficienza cardiaca grave l'inizio della terapia o l'aggiustamento posologico dovrebbero essere condotti in ambiente ospedaliero.
In occasione della prima somministrazione di FOSIPRES e dei successivi incrementi del dosaggio dell'ACE-Inibitore e/o del diuretico i pazienti ad alto rischio di ipotensione acuta grave (vedere paragrafo 4.4) dovrebbero essere monitorizzati, preferibilmente, in ambiente ospedaliero per un periodo sufficiente a coprire almeno il picco di effetto antipertensivo di fosinopril (3-6 ore).
Ciò vale anche per i pazienti affetti da malattia ischemica cardiaca o cerebrale in cui l'ipotensione grave può causare un infarto miocardico o un accidente cerebrovascolare.
Uso nei pazienti anziani
Nessun aggiustamento posologico è necessario nei soggetti anziani poiché ne' i parametri farmacocinetici, ne' la risposta antipertensiva, ne' la sicurezza d'impiego sono diversi da quelli riscontrati nei soggetti giovani.
Comunque non risulta possibile escludere una maggiore risposta in alcuni tra i pazienti più anziani.
Uso nell'insufficienza renale ed epatica
Per la sua peculiare eliminazione duplice e compensatoria, FOSIPRES non richiede aggiustamenti posologici. Solo nei portatori di insufficienza epatica o renale di grado severo, è consigliabile iniziare la terapia con il dosaggio di 10 mg, adattando successivamente la dose in funzione della risposta pressoria del paziente.

4.3 Controindicazioni
Ipersensibilità al principio attivo, ad altri ACE-inibitori o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
Angioedema ereditario, idiopatico o associato a precedenti somministrazioni di ACE-Inibitori.
Anuria.
Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
Età pediatrica (vedere paragrafo 4.6).
L'uso concomitante di Fosipres con medicinali contenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR <60 ml/min/1.73m2) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego
Angioedema del collo e della testa
Con l'impiego degli ACE-Inibitori, incluso fosinopril, sono stati riportati casi di angioedema, specialmente dopo le prime somministrazioni, anche se, raramente, sono state osservate dopo un prolungato periodo di trattamento. Tale evenienza richiede l'interruzione della terapia e la sostituzione dell'ACE-Inibitore con un diverso antipertensivo. Tale fenomeno interessa le estremità, la faccia, le labbra, le mucose, la lingua, la glottide o la laringe.
L'angioedema con interessamento della lingua, della glottide e/o della laringe può dar luogo all'ostruzione delle vie aeree e talora essere fatale; richiede pertanto la pronta adozione di idonee misure d'emergenza compresa, tra l'altro, l'iniezione sottocutanea di una soluzione 1:1000 di adrenalina (0,3-0,5 ml).
Nel caso di angioedema localizzato ai rimanenti distretti, la terapia deve essere immediatamente sospesa ed il paziente deve essere trattato appropriatamente e tenuto sotto stretto controllo fino alla completa risoluzione del quadro clinico.
Angioedema intestinale: nei pazienti in trattamento con ACE-Inibitori è stato riportato raramente angioedema intestinale. Questi pazienti si presentavano con dolore addominale (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi non c'era storia di angioedema del viso e i livelli di esterasi C-1 erano normali. L'angioedema è stato diagnosticato tramite TAC addominale o ultrasuoni, o con la chirurgia, e i sintomi si sono risolti dopo la sospensione dell'ACE-Inibitore. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/12/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

di pazienti in trattamento con ACE-Inibitori che presentino dolore addominale.

Reazioni anafilattoidi

In pazienti in terapia con ACE-Inibitori sono state osservate reazioni anafilattoidi durante emodialisi con membrane per dialisi high-flux e durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) eseguita con colonne al destran-solfato. Questi pazienti dovranno essere trattati con particolare attenzione, soprattutto nel caso di reazioni analoghe pregresse. Si raccomanda l'uso di membrane alternative o di altri farmaci antipertensivi.

In due pazienti in trattamento desensibilizzante al veleno di imenotteri (p. es.: insetti come api, vespe, ecc.), la contemporanea somministrazione di un altro ACE-Inibitore, l'enalapril, ha provocato reazioni anafilattoidi gravi e sostenute. Pertanto in questo caso è necessario usare un antipertensivo di diversa classe.

Ipotensione

Come per gli altri ACE-Inibitori, una risposta ipotensiva marcata si può verificare in corso di trattamento con FOSIPRES, specialmente in occasione della prima dose. L'ipotensione sintomatica è rara nell'ipertensione non complicata.

E' più probabile in alcune categorie di pazienti a rischio, quali quelli con deplezione salina e/o idrica di qualsiasi eziologia (ad es. intensa terapia diuretica) e in soggetti sottoposti a dialisi renale. In tali casi è necessario ripristinare l'equilibrio idro-elettrolitico prima di instaurare il trattamento. In questi pazienti si può manifestare tachicardia.

L'ipotensione da ACE-Inibitori è stata riportata, principalmente, nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca grave o insufficienza renale.

In soggetti con scompenso cardiaco congestizio, sia in presenza che in assenza di disfunzione renale, gli ACE-Inibitori possono causare ipotensione eccessiva, talora associata ad iperazotemia od oliguria, sino ad un quadro di insufficienza renale acuta, potenzialmente letale. In questi soggetti la terapia va instaurata sotto attenta sorveglianza medica, preferibilmente in ambiente ospedaliero; i pazienti andranno seguiti soprattutto nel corso delle prime 2 settimane di trattamento ed in occasione degli incrementi della posologia. Inoltre va presa in considerazione la possibilità di sospendere il trattamento diuretico o ridurre il dosaggio del diuretico in soggetti con pressione arteriosa normale o bassa che siano in trattamento intensivo con diuretici o che evidenzino un quadro di iposodiemia. Queste cautele si applicano anche ai pazienti affetti da cardiopatia ischemica o disordini cerebrovascolari nei quali un'ipotensione eccessiva può causare infarto del miocardio o un accidente cerebrovascolare.

Nel caso si sviluppi ipotensione porre il paziente in posizione supina e, se necessario, somministrare soluzione fisiologica.

In pazienti con insufficienza cardiaca, una riduzione della pressione arteriosa non è una condizione di per sé sufficiente ad indurre l'interruzione del trattamento. Tale riduzione, spesso desiderabile nello scompenso cardiaco, è solitamente maggiore all'inizio del trattamento. L'effetto tende a stabilizzarsi nelle prime due settimane e a scomparire in seguito con il ritorno ai valori pressori pre-trattamento senza che si riscontri una riduzione dell'efficacia terapeutica.

Ipertensione nefrovascolare

Nei pazienti con ipertensione nefrovascolare il rischio di ipotensione grave e di insufficienza renale è aumentato dalla somministrazione degli ACE-Inibitori. Il trattamento con diuretici può rappresentare un fattore favorente. In questi pazienti l'inizio della terapia con ACE-Inibitori e l'incremento posologico dovrebbero essere condotti sotto stretto controllo medico, preferibilmente in ambiente ospedaliero. I diuretici dovrebbero essere sospesi e la funzione renale monitorizzata durante le prime settimane di terapia.

Alterata funzione renale

Nel trattamento con ACE-Inibitori, pazienti con preesistente scompenso cardiaco congestizio, ipertensione nefrovascolare (stenosi dell'arteria renale a carico di uno o di entrambi i reni) e intensa deplezione idrica o salina, hanno un rischio aumentato di sviluppare segni di disfunzione renale (aumento di creatinina, azotemia e potassio sierico; proteinuria; alterazioni del volume urinario) che regrediscono tuttavia alla sospensione della terapia.

Aumenti lievi e transitori dell'azotemia e della creatininemia sono possibili occasionalmente

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/12/2016

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

anche in pazienti con funzionalità renovascolare apparentemente integra, in particolare se in trattamento contemporaneo con diuretici.
Tale evenienza si verifica più frequentemente in soggetti con pregressa alterazione della funzione renale.
In soggetti con scompenso cardiaco di grado severo, la funzione renale può dipendere dal sistema renina-angiotensina-aldosterone.
In questi soggetti il trattamento con ACE-Inibitore può indurre iperazotemia ed oliguria che raramente progrediscono verso un quadro di insufficienza renale acuta, talora fatale.
Pur non essendo descritta tale evenienza con FOSIPRES, se tali casi dovessero verificarsi è consigliabile la sospensione della eventuale terapia diuretica oppure la riduzione di dosaggio o la sospensione di FOSIPRES.

Insufficienza epatica

Poiché in parte FOSIPRES viene trasformato nella forma attiva a livello epatico, nei soggetti con insufficienza epatica severa tale conversione può essere rallentata, generando livelli plasmatici di fosinopril elevati. In tali occasioni è consigliabile osservare la risposta del paziente in funzione della dose adottata.
In uno studio in pazienti con cirrosi alcolica o biliare la clearance totale del fosinopril è risultata diminuita con un'AUC approssimativamente raddoppiata.
In rari casi, gli ACE-Inibitori sono stati associati ad una sindrome che esordiva con ittero colestatico e progrediva verso una necrosi epatica fulminante, talora con esito letale. Il meccanismo di tale quadro clinico non è conosciuto. Pazienti in trattamento con ACE-Inibitori che evidenzino un marcato incremento degli enzimi epatici o ittero devono interrompere il trattamento ed essere opportunamente seguiti dal medico.

Iperpotassiemia

Nel trattamento con ACE-Inibitori, incluso fosinopril, la presenza delle seguenti condizioni può determinare maggior rischio di iperpotassiemia: insufficienza renale, insufficienza cardiaca, diabete mellito, uso contemporaneo di diuretici risparmiatori di potassio, assunzione di supplementi di potassio e/o sostituti salini contenenti potassio, uso di altri farmaci che provochino aumento del potassio sierico (ad es.: eparina). In queste situazioni è opportuno un regolare controllo della potassiemia.

Anestesia/Chirurgia

Durante intervento chirurgico o nel corso di anestesia con agenti ipotensivizzanti FOSIPRES può incrementare la risposta ipotensiva. Se non è possibile sospendere l'ACE-Inibitore si impone un attento controllo del volume circolatorio.

Neutropenia/Agranulocitosi

Il trattamento con altri ACE-Inibitori è stato, in rari casi, associato ad agranulocitosi e depressione midollare, in particolare in pazienti con associata insufficienza renale e/o collagenopatia (es. LES, sclerodermia) o trattamento con farmaci immunosoppressori. I dati disponibili non sono sufficienti a dimostrare che fosinopril non provochi agranulocitosi. È consigliabile eseguire controlli periodici dei globuli bianchi in pazienti con insufficienza renale e/o collagenopatie e questi pazienti devono essere avvertiti di segnalare immediatamente qualsiasi indicazione di infezione (come ad esempio mal di gola, febbre) che può essere segno di neutropenia.

Stenosi aortica/cardiomiopatia ipertrofica

Gli ACE-Inibitori devono essere usati con cautela nei pazienti con ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro.

Tosse

E' stata riportata durante il trattamento con ACE-Inibitori, incluso FOSIPRES . Si tratta tipicamente di tosse non produttiva, persistente, che si risolve in seguito ad interruzione della terapia. Gli ACE-Inibitori vanno considerati nella diagnosi differenziale della tosse.

Pazienti anziani

Negli studi clinici, non è stata notata alcuna differenza tra l'efficacia o la sicurezza d'impiego del fosinopril nei pazienti anziani rispetto a quella osservata in quelli più giovani.
Tuttavia, non è possibile escludere una maggiore risposta antipertensiva in alcuni tra i pazienti

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/12/2016

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

più anziani. La valutazione della funzione renale e un attento controllo medico sono raccomandati all'inizio del trattamento.

Gravidanza

La terapia con ACE inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza.

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Uso in pediatria

Il prodotto non va usato in età pediatrica, poichè finora non vi sono sufficienti esperienze in merito.

Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

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

Le compresse contengono lattosio, non sono quindi adatte per i soggetti con deficit di lattasi, galattosemia o sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

- Diuretici - Come con altri ACE-Inibitori, una marcata risposta ipotensiva, più frequente nelle prime ore successive alla somministrazione, potrebbe verificarsi con FOSIPRES, quando il paziente è stato pre-trattato con alte dosi di diuretici o in caso di dieta iposodica o dialisi.
- Antiacidi - La somministrazione contemporanea di antiacidi (es. idrossido di alluminio, idrossido di magnesio, simeticone) può ridurre leggermente l'assorbimento intestinale di FOSIPRES. Pertanto, se associati, questi andranno somministrati a distanza di 2 ore.
- Potassio e diuretici risparmiatori di potassio - Il trattamento con FOSIPRES può ridurre la perdita di potassio causata dai diuretici tiazidici. I diuretici risparmiatori di potassio (spironolattone, amiloride, triamterene ed altri) o la somministrazione dei sali di potassio possono far aumentare il rischio di iperpotassiemia. Pertanto, l'impiego di tali farmaci, se richiesto, deve essere praticato con cautela ed i livelli di potassiemia controllati frequentemente.
- Litio - Nei pazienti in trattamento contemporaneo con ACE-Inibitori e litio sono stati descritti aumenti dei livelli ematici di litio e sintomi di intossicazione da litio. Pertanto, la contemporanea somministrazione dei due farmaci dovrebbe essere fatta con cautela ed i livelli ematici di litio controllati frequentemente.

  La contemporanea somministrazione di un diuretico può accrescere la tossicità del litio.
- Anestetici - Gli ACE-Inibitori possono potenziare l'effetto ipotensivo di alcuni anestetici.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/12/2016

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

- Narcotici/antipsicotici - La somministrazione concomitante di ACE-Inibitori e narcotici/antipsicotici può causare ipotensione ortostatica.
- Ipoglicemizzanti - La somministrazione contemporanea di ACE-Inibitori e farmaci antidiabetici (ipoglicemizzanti orali o insulina) può causare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante di questi ultimi, con maggiore rischio di ipoglicemia, soprattutto durante le prime settimane di trattamento combinato ed in pazienti con funzionalità renale compromessa.
- Inibitori delle prostaglandine - E' stato riportato che l'indometacina riduce l'efficacia antipertensiva degli ACE-Inibitori, soprattutto in soggetti con ipertensione a bassa renina. Altri composti antinfiammatori non steroidei (es. acido acetilsalicilico) potrebbero avere effetti similari.
- Simpaticomimetici - Possono ridurre l'effetto antipertensivo degli ACE-Inibitori.
- Allopurinolo, agenti citostatici o immunodepressori, corticosteroidi sistemici o procainamide - La somministrazione concomitante agli ACE-Inibitori può aumentare il rischio di leucopenia.
- Alcool - Aumenta l'effetto ipotensivo.
- FANS: quando gli ACE inibitori sono somministrati simultaneamente con farmaci antinfiammatori non steroidei (per es. inibitori selettivi della Cox 2, acido acetilsalicilico a partire da 325 mg/die e FANS non selettivi), si può verificare un'attenuazione dell'effetto antipertensivo.

  L'uso concomitante di ACE inibitori e FANS può portare ad un aumentato rischio di peggioramento della funzione renale che comprende possibile insufficienza renale acuta ed aumento dei livelli del potassio sierico specialmente in pazienti con preesistente compromessa funzione renale. La combinazione deve essere somministrata con cautela specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale all'inizio della terapia concomitante.
- Interazione con i test di laboratorio - Il fosinopril può interferire con la determinazione dei valori plasmatici di digossina facendo risultare valori inferiori a quelli reali quando determinati con metodiche di assorbimento su carbone attivo come il Digi-Tab. In alternativa può essere usato il metodo Coat-A-Count, che si basa su anticorpi "COATED-TUBE". Inoltre, la terapia con FOSIPRES va interrotta alcuni giorni prima della valutazione di laboratorio della funzione paratiroidea.
- ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren:

  I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

- Altre – FOSIPRES e i suoi metaboliti non provocano interazioni con il cibo. Gli studi di interazione farmacocinetica in dose singola o multipla con acido acetilsalicilico, clortalidone, nifedipina, propranololo, idroclorotiazide, cimetidina, metoclopramide, propantelina, digossina, warfarin, non hanno mostrato modificazioni della biodisponibilità del fosinopril non legato. La biodisponibilità, il legame proteico e l'effetto anticoagulante del warfarin (valutato con il tempo di protrombina) non sono risultati alterati dalla contemporanea somministrazione di FOSIPRES.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di ACE inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di ACE inibitori è controindicato durante il secondo ed il terzo

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/12/2016

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

trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio.
Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore.
Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.
E' noto che nella donna l'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios in associazione con contratture degli arti, sviluppo polmonare ipoplastico e ritardo sviluppo intrauterino, ritardo nell'ossificazione del cranio), tossicità neontale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3) e morte.
Ritardato sviluppo intrauterino, prematurità, pervietà del dotto arterioso e morte fetale sono stati riportati ma non è accertato se siano da porre in relazione agli ACE-Inibitori o a preesistenti patologie materne.
Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.
I neonati le cui madri abbiano assunto ACE inibitori devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).
Ipotensione, oliguria e iperpotassiemia devono essere accuratamente ricercate nei neonati esposti ad ACE-Inibitori durante la gestazione.

Allattamento
Poiché sono disponibili solo dati molto limitati riguardanti l'uso di FOSIPRES durante l'allattamento, FOSIPRES non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o prematuri.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Sebbene il medicinale non influenzi la capacità di guidare veicoli e l'uso di macchinari, molto raramente possono manifestarsi effetti indesiderati come vertigini e disturbi alla vista.

4.8 Effetti indesiderati
L'incidenza di effetti indesiderati è risultata uguale in pazienti giovani e anziani (≥ 65 anni).
Gli effetti indesiderati segnalati più di frequente nel corso di studi clinici controllati con FOSIPRES nell'**ipertensione** (durata del trattamento da 2 a 3 mesi) sono di seguito riportati:

Generali	Astenia, dolore toracico, edema periferico, infezioni virali, dolore.
Cardiovascolari	Palpitazioni, alterazioni del ritmo.
Dermatologici	Rash
Gastrointestinali	Nausea e vomito, diarrea, dolore addominale, bruciore
Muscoloscheletrici	Mialgia, dolore muscoloscheletrico
Neurologici	Cefalea, vertigini, alterazioni del tono dell'umore, parestesie, disturbi del sonno
Respiratori	Tosse, sinusopatia, infezioni delle prime vie respiratorie, rinite, faringite
A carico del sensorio	Disturbi oculari, alterazioni del gusto, disturbi del visus
Urogenitali	Disfunzione sessuale, disturbi della minzione.
Alterazioni dei parametri di laboratorio	Osservate in corso di trattamento con fosinopril: iperpotassiemia, leucopenia, neutropenia, eosinofilia, incremento

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/12/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

	degli indici di funzionalità epatica (transaminasi, LDH, fosfatasi alcalina, bilirubina)

L'interruzione del trattamento per evento avverso o alterazione di parametri di laboratorio è stata del 3% nel gruppo fosinopril e 1,2% nel gruppo placebo.

Altri disturbi riportati con fosinopril e altri ACE-Inibitori sono elencati di seguito

Generali	Debolezza, febbre, iperidrosi, ecchimosi
Cardiovascolari	Arresto cardiaco, angina/infarto del miocardio, accidenti cerebrovascolari, crisi ipertensive, tachicardia, flushing, vasculopatie periferiche. Ipotensione (0,1%), ipotensione ortostatica (1,5%) e sincope (0,2%) sono talora state osservate in corso di trattamento con fosinopril. Nello 0,3% dei casi l'insorgenza di ipotensione e/o sincope hanno determinato l'interruzione del trattamento
Dermatologici	Prurito, dermatite e orticaria
Endocrino/metabolici	Gotta
Gastrointestinali	Emorragia, pancreatite, epatite, tumefazione a carico della lingua, disfagia, lesioni del cavo orale, distensione addominale, alterazioni dell'appetito/del peso, costipazione, flatulenza, secchezza delle fauci
Ematologici	Linfoadenopatia.
Muscoloscheletrici	Artrite.
Neurologici	Disturbi dell'equilibrio, disturbi della memoria, sonnolenza, stato confusionale.
Respiratori	Dispnea, broncospasmo, polmonite, congestione polmonare, laringite/raucedine, epistassi. In due pazienti è stato osservato un complesso sintomatologico caratterizzato da tosse, broncospasmo ed eosinofilia.
A carico del sensorio	Tinnito, dolore auricolare
Urogenitali	Insufficienza renale, disturbi prostatici.
Alterazioni dei parametri di laboratorio	Iperpotassiemia, leucopenia, neutropenia, eosinofilia, livelli aumentati di transaminasi, LDH, fosfatasi alcalina e bilirubina.

Eventi avversi possibilmente o probabilmente correlati, o con correlazione incerta, alla terapia intervenuti in almeno l'1% dei pazienti trattati con fosinopril in studi clinici controllati verso placebo nell'**insufficienza cardiaca** sono: vertigine, tosse, ipotensione, nausea/vomito, diarrea, dolore toracico non cardiaco, ipotensione ortostatica, palpitazioni, rash, debolezza, angina pectoris.
Altri eventi avversi possibilmente o probabilmente correlati, o con correlazione incerta, alla terapia intervenuti nello 0,4-1,0% dei pazienti trattati (eccezioni in parentesi) con fosinopril in studi clinici controllati verso placebo nell'insufficienza cardiaca sono:

Generali	Febbre, aumento di peso, iperidrosi
Cardiovascolari	Morte improvvisa, arresto cardio-respiratorio, shock (0,2%), disturbi del ritmo, edema periferico, ipertensione, sincope, disturbi della conduzione
Dermatologici	Prurito
Endocrino/metabolici	Gotta, disfunzione sessuale
Gastrointestinali	Diminuzione dell'appetito, secchezza delle fauci, costipazione, flatulenza.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/12/2016

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

Ematologici	Angioedema (0,2%).
Muscoloscheletrici	Mialgia, debolezza delle estremità
Neurologici	Infarto cerebrale, attacco ischemico transitorio, depressione parestesia, vertigine, modificazioni dell'umore, tremori
Respiratori	Rinite, sinusite, tracheobronchite, dolore pleurico
A carico del sensorio	Disturbi del visus, alterazioni del gusto
Urogenitali	Disturbi urinari

I seguenti effetti indesiderati sono stati associati alla terapia con ACE-Inibitori: reazioni anafilattoidi (vedere paragrafo 4.4), agranulocitosi, pancitopenia, ittero colestatico o epatocellulare, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, alopecia, ileo paralitico e una sindrome che include artralgia/artrite, vasculite, sierosite, mialgia, febbre, rash, o altre manifestazioni dermatologiche, positività per gli anticorpi antinucleo, VES elevata, eosinifilia e leucocitosi.

4.9 Sovradosaggio

Non sono state descritte nell'uomo sindromi da sovradosaggio da fosinopril.
I sintomi da sovradosaggio da ACE-Inibitore sono: ipotensione, shock, perdita di coscienza, bradicardia, disordini elettrolitici e insufficienza renale.
In caso di sovradosaggio il paziente dovrà essere mantenuto sotto stretto controllo medico preferibilmente in una unità di terapia intensiva, con controllo frequente degli elettroliti sierici e della creatininemia. Il trattamento suggerito include l'induzione di vomito se l'ingestione è recente e/o una lavanda gastrica o la somministrazione di adsorbenti o sodio solfato entro 30 minuti dalla ingestione. Se si verifica ipotensione il paziente dovrebbe essere mantenuto in posizione supina e gli devono essere somministrati rapidamente integratori liquidi e salini; se necessario, occorre considerare, tra l'altro, un trattamento con angiotensina II, la somministrazione di atropina o l'applicazione di un pacemaker.
FOSIPRES è scarsamente dializzabile. La clearance del fosinoprilato tramite emodialisi e dialisi peritoneale risulta essere rispettivamente il 2% e il 7% della clearance dell'urea.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitore, non associato
Codice ATC: C09AA09
FOSIPRES (fosinopril sale sodico) è il precursore esterificato di un ACE-Inibitore a lunga durata d'azione, il fosinoprilato (fosinopril diacido). Dopo somministrazione orale, fosinopril è rapidamente e completamente idrolizzato nel composto attivo. Fosinopril, chimicamente designato come (1(S*(R*)),2a, 4b)-4-cicloesil-1-(((2-metil- 1-(1-ossipropossi)propossi)(4-fenilbutil)fosfinil)acetil)-L-prolina, sale monosodico è il primo di una nuova classe di ACE-Inibitori, i derivati fosfinici, che hanno come principale caratteristica farmacocinetica, quella di essere eliminati in parte per via extra-renale.
Meccanismo d'azione. L'enzima convertente l'angiotensina (ACE) regola la conversione del decapeptide angiotensina I nell'octapeptide angiotensina II. L'angiotensina II è un potente vasocostrittore ed inoltre stimola la secrezione di aldosterone da parte della corteccia surrenalica, determinando in questo modo ritenzione idrica e salina. L'azione antipertensiva del fosinopril è legata in massima parte alla inibizione specifica e competitiva dell'ACE circolante e tissutale ed alla conseguente soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone.
L'inibizione dell'ACE determina infatti una diminuzione dei livelli di angiotensina II e quindi una diminuzione della vasocostrizione arteriolare e della produzione di aldosterone con conseguente riduzione nella ritenzione idrica e salina e un leggero aumento del potassio.
L'inibizione dell'ACE riduce anche la degradazione di un potente peptide ad azione vasodilatatrice, la bradichinina. L'accumulo di bradichinina che ne consegue può contribuire all'effetto

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/12/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

antipertensivo degli ACE-Inibitori, soprattutto in quelli a bassa renina. E' stato inoltre dimostrato che la produzione locale di Angiotensina II a livello delle pareti vascolari ha un ruolo importante nella regolazione della pressione arteriosa e che l'inibizione dell'ACE a tale livello contribuisce alla entità e alla durata dell'effetto antiipertensivo degli ACE-Inibitori. Inoltre, sistemi tissutali di produzione di Angiotensina II sono stati individuati anche in altri organi (cuore, cervello, etc.) e la loro attivazione in varie patologie cardiovascolari è considerata in parte responsabile del danno a tali organi-bersaglio.

Farmacodinamica ed effetti clinici. La somministrazione di FOSIPRES in pazienti con ipertensione arteriosa da lieve-moderata a severa, determina una riduzione significativa delle pressioni arteriose misurate sia in clino- che in ortostatismo, senza determinare generalmente ipotensione posturale.

Dopo somministrazione orale di una singola dose di FOSIPRES, l'inizio dell'azione antipertensiva si verifica all'incirca dopo 1 ora ed il picco di effetto antipertensivo dopo 2-6 ore.

Alle dosi giornaliere raccomandate, l'effetto antipertensivo di FOSIPRES è mantenuto per tutto l'arco delle 24 ore.

Come per gli altri ACE-Inibitori, il raggiungimento di un completo effetto antipertensivo può richiedere in alcuni casi un periodo di 2-4 settimane di trattamento.

L'effetto antipertensivo di FOSIPRES è mantenuto costante nel tempo non verificandosi il fenomeno della tolleranza. La sospensione improvvisa di FOSIPRES non determina alcun effetto di rimbalzo sulla pressione arteriosa.

Sia in studi emodinamici acuti che in studi a lungo termine condotti in pazienti con ipertensione lieve-moderata, FOSIPRES ha determinato una riduzione significativa delle resistenze vascolari sistemiche e della pressione arteriosa sistemica senza alterazione della performance cardiaca, dei flussi renale, splancnico, muscolare e cutaneo, della filtrazione glomerulare e dei volumi plasmatici.

Inoltre, le fisiologiche risposte emodinamiche a stimoli di varia natura (esercizio isometrico, mental stress, tilt) non sono alterate da FOSIPRES, indicando il mantenimento di un normale funzionamento del sistema nervoso simpatico nel paziente iperteso in trattamento.

La terapia con FOSIPRES ha inoltre determinato, in pazienti con ipertensione ed ipertrofia del ventricolo sinistro, a livello cardiaco, una significativa riduzione della massa ventricolare e dello spessore del setto interventricolare, con mantenimento della performance ventricolare.

Nonostante la significativa riduzione della pressione arteriosa, FOSIPRES non modifica il flusso ematico cerebrale, a dimostrazione di un positivo fenomeno di riadattamento circolatorio cerebrale al trattamento antipertensivo.

La terapia a lungo termine con FOSIPRES non ha indotto alcuna modificazione del quadro metabolico del paziente iperteso, indicando la completa assenza di interferenza tanto sul metabolismo glicidico che su quello lipidico. In pazienti ipertesi nei quali è stata dimostrata una insulino-resistenza, l'impiego di FOSIPRES ha normalizzato tale alterata condizione, mentre nei pazienti diabetici ipertesi ha determinato un aumento della sensibilità insulinica.

FOSIPRES è indicato per il trattamento iniziale e può essere vantaggiosamente associato ad altri farmaci antipertensivi. L'associazione di fosinopril con diuretici tiazidici produce un effetto antipertensivo di tipo additivo.

Anche nei soggetti con insufficienza cardiaca, l'uso del fosinopril è associato ad una riduzione della pressione a livello dei capillari polmonari (pre-carico) e della pressione arteriosa media e delle resistenze vascolari periferiche (post-carico), come dimostrato da uno studio clinico appositamente condotto. Nei pazienti trattati per almeno 10 settimane con singola somministrazione quotidiana di fosinopril, il suddetto effetto emodinamico si mantiene per l'intero arco delle 24 ore. Inoltre, nei soggetti sintomatici, la frequenza cardiaca si riduce rispetto ai valori di base, e si assiste ad un incremento della gittata cardiaca nonostante la riduzione della pressione di riempimento ventricolare sinistra. Non sono stati descritti fenomeni di tachifilassi.

In due studi clinici controllati con placebo, nel corso dei quali FOSIPRES è stato somministrato in dose singola giornaliera, per la durata di 6 mesi, a soggetti con insufficienza cardiaca non in trattamento digitalico, sono stati evidenziati i seguenti risultati: miglioramento della

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/12/2016

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

sintomatologia, riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (riduzione del rischio relativo del 66%) e riduzione del ricorso a dosi supplementari di diuretici. Tali benefici clinici risultavano tutti statisticamente significativi.

Informazioni aggiuntive:
Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.
ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.
Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.
Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.
Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.
ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Farmacocinetica e metabolismo. Circa il 36% di una dose orale di FOSIPRES viene assorbita nella prima parte dell'intestino (duodeno/digiuno) e tale assorbimento non è influenzato dalla presenza del cibo.
L'idrolisi di FOSIPRES nel composto attivo fosinoprilato avviene in maniera rapida e completa a livello della mucosa gastro-intestinale e del fegato. La velocità di conversione del fosinopril in fosinoprilato può essere rallentata nei pazienti con disfunzione epatica, rimanendo tuttavia inalterata l'entità della conversione. Il tempo necessario per raggiungere la massima concentrazione ematica (C_{max}) è di circa tre ore, indipendentemente dalla dose somministrata ed in accordo con il picco di inibizione della risposta pressoria all'angiotensina I (3-6 ore dopo la somministrazione orale). Dopo dosi singole e multiple, i parametri farmacocinetici sono direttamente proporzionali alla dose di fosinopril somministrata.
L'emivita plasmatica (T 1/2) effettiva del fosinoprilato è all'incirca di 11,5 ore: anche a ciò è correlata l'efficacia antipertensiva per 24 ore di una dose singola del farmaco. Nei pazienti con insufficienza cardiaca, l'emivita del fosinopril (fosinoprilato) è di circa 14 ore. Il fosinoprilato è altamente legato alle proteine plasmatiche (>95%), ha un basso volume di distribuzione e un legame trascurabile agli elementi cellulari del sangue. Studi negli animali indicano che sia il fosinopril che il fosinoprilato non passano la barriera ematoencefalica ma il fosinoprilato attraversa la placenta nelle femmine gravide.
In studi condotti sull'animale da esperimento (ratti SHR), il fosinopril ha dimostrato di essere attivo nella inibizione del sistema renina-angiotensina particolarmente a livello vasale e cardiaco.
A differenza degli altri ACE-Inibitori, eliminati principalmente per via renale, FOSIPRES possiede una duplice via di eliminazione epatica e renale; FOSIPRES, infatti, nei soggetti

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/12/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

normali viene eliminato in maniera bilanciata attraverso i due emuntori all'incirca nella stessa misura. Nei pazienti con ridotta funzionalità renale si osserva, dopo dose singola e ripetuta, una riduzione della clearance totale del fosinoprilato a circa la metà e un lieve aumento della AUC, senza che tali valori si alterino ulteriormente con il progredire dell'insufficienza renale. L'assorbimento, la biodisponibilità e il legame proteico non risultano modificati in misura apprezzabile.
Gli studi di farmacocinetica eseguiti hanno documentato che non si hanno fenomeni di accumulo del farmaco. Inoltre l'intervallo di somministrazione della dose di fosinopril previsto dagli schemi posologici, ha una durata maggiore dell'emivita del farmaco stesso. Questa sostanziale indipendenza del processo di eliminazione del fosinopril dal grado di insufficienza renale è in relazione ad una maggiore e compensatoria eliminazione della forma attiva del farmaco per escrezione epato-biliare. Allo stesso modo, in caso di insufficienza epatica, la funzione vicariante è svolta dal rene, con una clearance corporea totale del fosinoprilato pari a circa la metà rispetto ai pazienti con funzione epatica normale. Pertanto nei pazienti affetti da insufficienza epatica o renale di grado severo non si rendono necessari adattamenti posologici rispetto agli schemi previsti se non nella fase iniziale del trattamento.
Nei pazienti anziani (65-74 anni) non è stata riscontrata alcuna differenza nei parametri farmacocinetici in confronto ai soggetti più giovani (20-35 anni).
Il fosinoprilato è determinabile in tracce minime, non misurabili, nel latte materno.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

DOSE SINGOLA. In studi condotti su roditori il fosinopril è risultato tossico a dosaggi estremamente alti, circa 1.200 volte la dose di impiego umano. La tossicità del metabolita attivo (fosinoprilato) è risultata ancora inferiore.

DOSI RIPETUTE. Studi di somministrazioni ripetute per periodi variabili fino a 2 anni hanno dimostrato la possibilità di tollerare, nelle specie animali considerate, dosi notevolmente elevate di fosinopril senza che si verificassero effetti dannosi di rilievo. La maggior parte degli effetti registrati in tali studi sono stati reversibili e di lieve entità, ed apparivano correlati essenzialmente ad una esagerazione del normale effetto farmacologico del fosinopril e quindi a problematiche di tipo emodinamico.
L'associazione con diuretici, per il meccanismo d'azione complementare e sinergico, è particolarmente indicata.
L'efficacia antipertensiva di FOSIPRES è di uguale entità nel giovane così come nel paziente anziano.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio anidro, cellulosa microcristallina, crospovidone, povidone, sodio stearil fumarato.

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Periodo di validità: 2 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione: il prodotto è conservabile alle normali condizioni ambientali al riparo dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore: 14 compresse da 20 mg in blister.

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione: nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l., Via Sette Santi, 3 - Firenze.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/12/2016

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

8. **NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
FOSIPRES 20 mg compresse -14 compresse. A.I.C. N° 027747029.

9. **DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE:**
Data di prima autorizzazione: 16 dicembre 1991.
Data dell'ultimo rinnovo: 16 dicembre 2006

10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO**
Febbraio 2015

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/12/2016

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