


| | |
|---|---|
| Fosinoprilnatrium Aurobindo 10, 20 mg, tabletten RVG 105776, 105777 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2301 Pag. 1 van 18 |

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fosinoprilnatrium Aurobindo 10 mg, tabletten
Fosinoprilnatrium Aurobindo 20 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Fosinoprilnatrium Aurobindo 10 mg, tablet bevat: 10 mg fosinoprilnatrium.
Hulpstoffen met bekend effect: Elke tablet bevat 68 mg lactose.

Elke Fosinoprilnatrium Aurobindo 20 mg, tablet bevat: 20 mg fosinoprilnatrium.
Hulpstoffen met bekend effect: Elke tablet bevat 136 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Fosinoprilnatrium Aurobindo 10 mg, tabletten:

Witte tot gebroken witte, platte, capsulevormige, niet-omhulde tabletten, aan beide zijden voorzien van een breukgleuf, met inscriptie op één zijde van de tablet: 'X' en '77' aan weerszijden van de breukgleuf. De tabletten bevatten aan de zijkanten ter hoogte van de breukgleuf een inkeping. De tabletten kunnen verdeeld worden in gelijke doses.

Fosinoprilnatrium Aurobindo 20 mg, tabletten:

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe, ongecoate tabletten met de inscriptie "X" aan de ene kant en "84" aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties


Behandeling van hypertensie.
Behandeling van symptomatisch hartfalen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

Fosinoprilnatrium tabletten dienen dagelijks oraal te worden ingenomen als enkelvoudige dosis. Zoals bij alle andere geneesmiddelen die eenmaal daags worden ingenomen moeten fosinoprilnatrium tabletten iedere dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen. De absorptie van fosinoprilnatrium tabletten wordt niet beïnvloed door voedsel.

De gebruikelijke startdosis van 10 mg is niet onderzocht bij patiënten met ernstig hartfalen NYHA klasse IV en niet onderzocht bij patiënten ouder dan 75 jaar die behandeld worden voor hartfalen (zie rubriek 4.4).

| | |
|---|---|
| Fosinoprilnatrium Aurobindo 10, 20 mg, tabletten RVG 105776, 105777 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2301 Pag. 2 van 18 |

Het wordt aanbevolen om de behandeling te starten met een gereduceerde (5 mg) dosis bij patiënten met een verhoogd risico van hypotensie (door activatie van het renine-angiotensine-aldosteron systeem, zie rubriek 4.4), zoals patiënten met ernstig hartfalen (NYHA klasse IV), patiënten ouder dan 75 jaar die behandeld worden voor hartfalen, patiënten met ernstige nier- en/of ernstige leverinsufficiëntie, en patiënten die behandeld worden met diuretica.

De onderhoudsdosering dient voor iedere patiënt individueel te worden vastgesteld op basis van het profiel van de patiënt en het effect op de bloeddruk (zie rubriek 4.4).

Hypertensie

Fosinoprilnatrium tabletten kunnen worden ingenomen als monotherapie of in combinatie met andere klassen antihypertensiva (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Patiënten met hypertensie die niet met diuretica worden behandeld

Startdosering

De aanbevolen aanvangsdosering is éénmaal daags 10 mg. Patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteron systeem (in het bijzonder renovasculaire hypertensie, zout en/of volume depletie, hart decompensatie, of ernstige hypertensie) kunnen een sterke bloeddrukdaling ervaren na de startdosis. De aanvang van de behandeling dient onder medisch toezicht te gebeuren.

Onderhoudsdosering


De gebruikelijke dagelijkse dosis is 10 mg tot een maximum van 40 mg, éénmaal daags toegediend. Over het algemeen kan de dosering verder worden verhoogd, als het gewenste therapeutische effect in een periode van 3 tot 4 weken bij een bepaalde dosering niet kan worden bereikt.

Patiënten met hypertensie die gelijktijdig met diuretica worden behandeld

Na aanvang van de behandeling met fosinoprilnatrium kan symptomatische hypotensie optreden. De kans hierop is groter bij patiënten die tegelijkertijd worden behandeld met diuretica, in het bijzonder bij patiënten met hartfalen, ouderen (ouder dan 75 jaar) en patiënten met renale dysfunctie. Daarom is voorzichtigheid geboden, aangezien bij deze patiënten volume- en/of zoutdepletie kan voorkomen. Indien mogelijk, dient de behandeling met het diureticum 2 tot 3 dagen voordat met de behandeling met fosinoprilnatrium wordt begonnen te worden gestaakt. Bij hypertensieve patiënten bij wie het diureticum niet kan worden gestaakt, dient de behandeling met fosinoprilnatrium tabletten te beginnen met een dosis van 5 mg. Nierfunctie en serumkalium moeten worden gecontroleerd. De volgende dosering fosinoprilnatrium tabletten dient te worden aangepast aan de bloeddrukrespons. Indien noodzakelijk kan de behandeling met diuretica worden hervat (zie rubriek 4.4 en rubriek 4.5). Wanneer behandeling wordt gestart bij een patiënt die reeds diuretica gebruikt, wordt aanbevolen om de behandeling met fosinoprilnatrium tabletten enkele uren onder medische observatie te starten totdat de bloeddruk stabiel is (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Hartfalen

Bij patiënten met symptomatisch hartfalen en vochtophoping, dient fosinoprilnatrium als aanvullende therapie op diuretica toegepast te worden en indien van toepassing, digitalis. De aanbevolen startdosis is 10 mg éénmaal per dag, gestart onder nauwlettende medische observatie. Deze startdosis van 10 mg is niet onderzocht bij patiënten met ernstig hartfalen NYHA klasse IV en/of bij ouderen ouder dan 75 jaar (zie rubriek 4.4). Als de aanvangsdosis goed verdragen wordt, kan, afhankelijk van het klinisch effect, de dosis worden verhoogd tot 40 mg per dag. Het optreden van hypotensie na de eerste dosis dient, na het onder controle hebben van de hypotensie, het voorzichtig verhogen van de dosis niet te verhinderen (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

| | |
|---|---|
| Fosinoprilnatrium Aurobindo 10, 20 mg, tabletten RVG 105776, 105777 |  |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2301 Pag. 3 van 18 |

Bij patiënten met een hoog risico op symptomatische hypotensie zoals patiënten met zout depletie met of zonder hyponatriëmie, patiënten met hypovolemie of patiënten die intensieve behandeling met diuretica hebben ontvangen dienen deze condities gecorrigeerd te worden, indien mogelijk, voorafgaand aan de behandeling met fosinoprilnatrium. Nierfunctie en serum kalium dienen te worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Patiënten met nierinsufficiëntie

Als aanvangsdosering wordt 10 mg per dag aanbevolen, maar voorzichtigheid is in het bijzonder geboden bij een GFR van minder dan 10 ml/min.

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Als aanvangsdosis wordt 10 mg per dag aanbevolen, maar voorzichtigheid is geboden. Alhoewel de hydrolyse snelheid verminderd kan zijn, is de mate van hydrolyse niet voldoende gereduceerd bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Bij deze patiënten blijkt de hepatische klaring van fosinopriilaat gereduceerd te zijn met een gecompenseerde verhoging van de renale excretie.

Pediatische patiënten

Het gebruik bij deze leeftijdsgroep wordt niet aanbevolen. Er is beperkte ervaring met het gebruik van fosinopril bij kinderen vanaf 6 jaar en ouder met hypertensie in klinisch onderzoek (zie rubriek 4.8, 5.1 en 5.2). Er is geen optimale dosering vastgesteld bij kinderen ongeacht de leeftijd. Een geschikte dosering is niet beschikbaar voor kinderen lichter dan 50 kg.

Ouderen


Er is geen dosis reductie nodig bij patiënten met klinisch normale nier- en leverfunctie aangezien er geen significante verschillen in de farmacokinetische parameters of het antihypertensief effect van fosinopriilaat is geconstateerd vergeleken bij jongere patiënten. De nierfunctie en het serum kalium dienen echter gecontroleerd te worden aangezien er afname van de nierfunctie en hyperkaliëmie kan optreden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een andere ACE-remmer (Angiotensine-Conversie-Enzym remmer), of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Een voorgeschiedenis van angio-oedeem, al dan niet in verband met een eerdere behandeling met een ACE-remmer.
- Erfelijk of idiopathisch angioneurotisch-oedeem
- Het gebruik van ACE-remmers is gecontraïndiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap.
- Het gelijktijdig gebruik van fosinoprilnatrium met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
 - Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met fosinopril mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubriek 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De startdosis van 10 mg is niet onderzocht bij patiënten ouder dan 75 jaar die behandeld worden voor hart falen en ook niet bij patiënten met ernstig hart falen NYHA klasse IV. Er is een verwacht hoger risico op sterke bloeddrukdaling, hyperkaliëmie en/of snelle toename van de kaliumspiegels bij aanvang van de behandeling met fosinopril bij gebruik van 10 mg dosering bij patiënten met ernstig

| | |
|---|---|
| Fosinoprilnatrium Aurobindo 10, 20 mg, tabletten RVG 105776, 105777 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2301 Pag. 4 van 18 |

hart falen (NYHA klasse IV) en/of bij ouderen en bij patiënten met een nierfunctiestoornis die behandeld worden voor hart falen of hypertensieve patiënten die behandeld worden met diuretica.

Zwangerschap:

Therapie met ACE-remmers moet niet gestart worden tijdens de zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het voortzetten van de ACE-remmer therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubriek 4.3 en 4.6).

Foetale/Neonatale Morbiditeit en Mortaliteit: ACE-remmers kunnen foetaal letsel en foetale sterfte veroorzaken wanneer gebruikt gedurende de zwangerschap.

Hypotensie: fosinoprilnatrium wordt zelden geassocieerd met hypotensie bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie. Zoals met andere ACE-remmers, symptomatische hypotensie treedt het meest waarschijnlijk op bij patiënten met zout/volume depletie, zoals degene die intensief behandeld worden met diuretica en/of te maken hebben met zoutrestrictie, of bij patiënten die een nierdialyse ondergaan. Volume en/of zoutdepletie dient gecorrigeerd te worden voor het starten van de behandeling met fosinopril. Een voorbijgaande hypotensieve reactie is geen contra-indicatie voor verdere doses die zonder moeilijkheden kunnen worden toegediend na aanvulling van zout en/of volume.

Bij patiënten met congestief hartfalen, met of zonder associatie met nierinsufficiëntie, kan behandeling met een ACE-remmer ernstige hypotensie veroorzaken, die geassocieerd kan worden met oligurie of azotemie en zelden met acuut nierfalen en dood. Bij dergelijke patiënten dient de behandeling met fosinoprilnatrium te worden gestart onder streng medisch toezicht; zij moeten nauwlettend worden gevolgd voor de eerste 2 weken van de behandeling en wanneer de doses fosinopril of diuretica wordt verhoogd. Men dient het verminderen van de dosis diuretica in overweging te nemen bij patiënten met een normale of lage bloeddruk die intensief zijn behandeld met diuretica of die hyponatremisch zijn.


Hypotensie is niet per se een reden om met fosinopril te stoppen. De omvang van de daling is het grootst vroeg in de loop van de behandeling; binnen een week of 2 stabiliseren deze effecten zich en keren de waarden in het algemeen terug naar het niveau van voor de behandeling zonder vermindering van de therapeutische werkzaamheid.

Aorta- en mitralis hartklep stenose / hypertrofische cardiomyopathie

Evenals met andere ACE-remmers dient fosinoprilnatrium met voorzichtigheid te worden gegeven aan patiënten met mitralisklepstenose en obstructie van de uitstroom van het linker ventrikel zoals aortastenose of hypertrofische cardiomyopathie.

Verminderde nierfunctie: bij hypertensieve patiënten met nierarteriestenose in één of beide nieren, kunnen verhogingen van bloedureumstikstof en serumcreatinine optreden gedurende de behandeling met een ACE-remmer. Deze verhogingen zijn gewoonlijk reversibel na stopzetting van de behandeling. Bij dergelijke patiënten moet de nierfunctie worden gecontroleerd gedurende de eerste paar weken van de behandeling.

Enkele hypertensieve patiënten zonder duidelijke reeds bestaande renale vasculaire ziekte ontwikkelen stijgingen in bloedureumstikstof en serumcreatinine, gewoonlijk kleine of voorbijgaande, wanneer fosinopril gelijktijdig wordt gegeven met een diuretica. Dit effect is waarschijnlijker bij patiënten met een reeds bestaande nierinsufficiëntie. Dosisverlaging van fosinoprilnatrium kan vereist zijn.

| | |
|---|---|
| Fosinoprilnatrium Aurobindo 10, 20 mg, tabletten RVG 105776, 105777 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2301 Pag. 5 van 18 |

Bij patiënten met ernstig congestief hartfalen wiens nierfunctie kan afhangen van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronesysteem, kan behandeling met een ACE-remmer worden geassocieerd met oligurie en/of progressieve azotemie en zelden met acuut nierfalen en/of de dood.

Proteïnurie

Bij patiënten met een reeds bestaande nierfunctiestoornis kan proteïnurie optreden in zeldzame gevallen. Bij klinisch relevante proteïnurie (meer dan 1 g/dag) mag fosinopril alleen gebruikt worden na een zeer kritische kosten/baten evaluatie en regelmatige controle van de klinische en chemische laboratorium waarden.

Overgevoeligheid / angio-oedeem

Bij patiënten behandeld met ACE-remmers zoals fosinoprilnatrium, zijn angio-oedeem van het gezicht, extremiteiten, lippen, tong, glottis en/of strottenhoofd zelden gerapporteerd. Dit kan op elk moment gedurende de behandeling optreden. In dergelijke gevallen dient fosinoprilnatrium direct te worden gestaakt en dient er een passende behandeling en controle te worden ingesteld om een complete verdwijning van de symptomen te verzekeren alvorens een patiënt te ontslaan. Zelfs in die gevallen waarbij alleen een zwelling van de tong is opgetreden, zonder ademhalingsproblemen, kunnen patiënten een langdurige observatie nodig hebben wanneer de behandeling met antihistamine en corticosteroiden niet voldoende blijkt te zijn.


Zeer zelden zijn doden als gevolg van angio-oedeem, dat in verband met angio-oedeem van de larynx of tong werd gebracht, gerapporteerd. Patiënten, waarbij de tong, glottis of larynx betrokken zijn, ervaren waarschijnlijk een obstructie van de luchtwegen met name diegenen die een luchtwegoperatie hebben ondergaan. In zulke gevallen dient direct een spoedtherapie gestart te worden. Dit kan zijn de toediening van adrenaline en/of het handhaven van een vrije luchtweg. De patiënt dient onder strikt medisch toezicht te staan, totdat complete en aanhoudende verdwijning van de symptomen optreedt.

ACE-remmers veroorzaken vaker angio-oedeem bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten. Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem dat niet gerelateerd is aan de behandeling met een ACE-remmer, kunnen een verhoogd risico op angio-oedeem hebben wanneer zij een ACE-remmer krijgen (zie rubriek 4.3).

Hoofd en nek angio-oedeem: angio-oedeem is waargenomen bij patiënten behandeld met ACE-remmers, waaronder fosinoprilnatrium. Als angio-oedeem betrekking heeft op de tong, stemspleet of strottenhoofd, kan luchtwegobstructie optreden en fataal worden. Noodbehandeling moet onmiddellijk worden ingesteld. Zwelling beperkt tot het gezicht, slijmvliezen van de mond, lippen en extremiteiten worden gewoonlijk verholpen door stopzetting van de behandeling met fosinopril; enkele gevallen vereisten medische behandeling.

Darm angio-oedeem: darm angio-oedeem is zelden gemeld bij patiënten behandeld met ACE-remmers. Deze patiënten representeerden zich met buikpijn (met of zonder misselijkheid of braken); in enkele gevallen was er geen voorgeschiedenis van gezichts-angio-oedeem en was de C-1-esterase niveau normaal. De angio-oedeem werd gediagnosticeerd door procedures waaronder abdominale CT-scan, echografie of chirurgie, en de symptomen verdwenen na het stoppen met de ACE-remmer. Darm angio-oedeem moet worden opgenomen in de differentiële diagnose van patiënten behandeld met ACE-remmers die zich presenteren met buikpijn.

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico op angio-oedeem. Behandeling met sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis fosinopril worden gestart. Behandeling met fosinopril mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.5).

| | |
|---|---|
| Fosinoprilnatrium Aurobindo 10, 20 mg, tabletten RVG 105776, 105777 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2301 Pag. 6 van 18 |

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of de tong, met of zonder ademhalingsproblemen) (zie rubriek 4.5). Voorzichtigheid is geboden bij het starten van een behandeling met racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine bij een patiënt die een ACE-remmer gebruikt.

Anafylactische reacties tijdens desensibilisatie: twee patiënten die desensibiliserende behandeling met hymenopteragif ondergaan, terwijl zij enalapril, een ander ACE-remmer, ontvangen, kenden aanhoudende levensbedreigende anafylactische reacties. Bij dezelfde patiënten werden deze reacties vermeden wanneer de behandeling met ACE-remmer tijdelijk werd stopgezet, maar keerden de reacties terug bij onbedoelde herhaalde blootstelling. Daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten behandeld met ACE-remmers die dergelijke desensibiliserende procedures ondergaan.

Anafylactische reacties bij blootstelling aan high-flux dialyse/ lipoproteïne aferese membraan: Bij patiënten die met 'high flux' membranen werden gedialyseerd en gelijktijdig met een ACE-remmer werden behandeld, zijn anafylactische reacties gerapporteerd. Anafylactische reacties zijn tevens gemeld bij patiënten die een laag-dichtheid lipoproteïne aferese ondergaan met dextranulfaat absorptie. Bij deze patiënten moet in overweging worden genomen om een ander type dialysemembraan of een andere klasse van geneesmiddelen te gebruiken.

Leverinsufficiëntie

ACE-remmers zijn zelden geassocieerd met een syndroom dat begint met cholesteriële geelzucht en zich ontwikkelt tot een snel uitbreidende necrose en (soms) overlijden. Het mechanisme van dit syndroom is niet bekend. Patiënten die met ACE-remmers worden behandeld en die geelzucht ontwikkelen of die een duidelijke verhoging van de leverenzymen ontwikkelen, dienen de behandeling met ACE-remmers te beëindigen en geschikte medische nazorg te krijgen.

Verminderde leverfunctie: patiënten met een verminderde leverfunctie kunnen verhoogde plasmaspiegels van fosinopril ontwikkelen. In een studie met patiënten met alcoholische of biliare cirrose, was de schijnbare totale lichaamsklaring van fosinopril verminderd en het plasma AUC ongeveer verdubbeld.

Neutropenie / agranulocytose: zelden is gemeld dat ACE-remmers agranulocytose en beenmergdepressie veroorzaken; deze verschijnen vaker bij patiënten met nierstoornissen, vooral als zij ook een collageen-vasculaire ziekte hebben, zoals systemische lupus erythematosus of sclerodermie. Het monitoren van het aantal witte bloedcellen dient overwogen te worden bij dergelijke patiënten.


Ras

Zoals andere ACE-remmers kan fosinoprilnatrium minder effectief zijn in het verlagen van de bloeddruk bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten mogelijk door een hogere aanwezigheid van lage-renine status in de negroïde hypertensieve bevolking.

Hoest

Als gevolg van het gebruik van ACE-remmers is hoest gerapporteerd. Kenmerkend, de hoest is niet-productief, aanhoudend en verdwijnt na staken van de behandeling. Door een ACE-remmer veroorzaakte hoest, dient in overweging te worden genomen als onderdeel van de differentiële diagnose van hoest.

Operatie / narcose

| | |
|---|---|
| Fosinoprilnatrium Aurobindo 10, 20 mg, tabletten RVG 105776, 105777 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2301 Pag. 7 van 18 |

Bij patiënten die een grote operatie ondergaan of bij patiënten gedurende anesthesie met middelen die hypotensie veroorzaken, kan fosinopril de hypotensieve respons verhogen. Als hypotensie optreedt en deze aan dit mechanisme wordt toegeschreven, kan dit door volumevergroting worden gecorrigeerd.

Pediatrische gebruik: de veiligheid en effectiviteit bij kinderen is niet vastgesteld.

Geriatrisch gebruik: bij patiënten die fosinoprilnatrium ontvingen in klinische studies, zijn, de resultaten bijeengenomen, geen verschillen in werkzaamheid en veiligheid waargenomen tussen oudere patiënten (65 jaar en ouder) en jongere patiënten; grotere overgevoeligheid bij enkele oudere individuen kan echter niet worden uitgesloten.

Serumkalium

ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken door onderdrukking van de vrijgifte van aldosteron. Bij patiënten met een normale nierfunctie is het effect doorgaans niet significant. Hyperkaliëmie kan echter voorkomen bij patiënten met een verminderde nierfunctie en/of bij patiënten die kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), kaliumsparende diuretica, trimethoprim of co-trimoxazol (ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) of, in het bijzonder, aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers gebruiken. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen met voorzichtigheid toegepast te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, waarbij de serumkaliumspiegels en de nierfunctie gemonitord moeten worden (zie rubriek 4.5).

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

Diabetespatiënten

Bij diabetespatiënten die behandeld werden met orale antidiabetica of insuline, dient glycaemie controle nauwkeurig te worden uitgevoerd gedurende de eerste maand van de behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.5).

Lithium


De combinatie van lithium en fosinoprilnatrium wordt in het algemeen niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Hulpstof:

Fosinoprilnatrium Aurobindo bevat lactose

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Fosinoprilnatrium Aurobindo bevat natrium

| | |
|---|---|
| Fosinoprilnatrium Aurobindo 10, 20 mg, tabletten RVG 105776, 105777 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2301 Pag. 8 van 18 |

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Diuretica

Het antihypertensie effect wordt gewoonlijk versterkt wanneer een diureticum wordt toegevoegd aan de behandeling van een patiënt die fosinoprilnatrium krijgt.

Bij patiënten die diuretica krijgen en met name degenen bij wie de diuretische behandeling onlangs werd ingesteld, evenals patiënten met strenge zoutrestricties of dialyse, kan incidenteel een sterke bloeddrukdaling optreden, gewoonlijk binnen het eerste uur na het ontvangen van een initiële dosis van fosinoprilnatrium.

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers

Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met cilazapril worden behandeld. Kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers kunnen een significante verhoging van het serumkalium veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van cilazapril met andere middelen die het serumkalium verhogen, zoals trimethoprim en co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat bekend is dat trimethoprim een kaliumsparende diureticum is zoals amiloride. Daarom wordt een combinatie van cilazapril en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, moeten deze middelen met voorzichtigheid gebruikt worden, met regelmatige controle van de serumkaliumspiegel.

Ciclosporine

Hyperkaliëmie kan voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en ciclosporine. Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.

Heparine

Hyperkaliëmie kan voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en heparine. Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen


Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege het verhoogde risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Lithium: verhoogde serumlithiumconcentraties en het risico van lithiumtoxiciteit zijn gemeld bij patiënten die ACE-remmers gelijktijdig met lithium ontvangen. Fosinoprilnatrium en lithium moeten met voorzichtigheid worden toegediend en het wordt aanbevolen om regelmatig de serumlithiumconcentraties te controleren.

Prostaglandinesynthetaseremmers: het is gemeld dat indometacine het antihypertensieve effect van andere ACE-remmers kan verminderen, vooral in gevallen van lage renine hypertensie. Andere niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (bijv. aspirine) kunnen een soortgelijk effect hebben.

Non-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAIDs) inclusief acetylsalicylzuur ≥ 3 g / dag Chronische toediening van NSAID's kunnen het antihypertensief effect van een ACE remmers verlagen. NSAID's en ACE remmers oefenen een additioneel effect uit op de verhoging van serum kalium en kan resulteren in een verslechtering van de nierfunctie. Deze effecten zijn gewoonlijk reversibel. Zelden

| | |
|---|---|
| Fosinoprilnatrium Aurobindo 10, 20 mg, tabletten RVG 105776, 105777 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2301 Pag. 9 van 18 |

zal acute nierinsufficiëntie optreden, vooral bij patiënten met een gecompromitteerde nierfunctie zoals bij ouderen of uitgedroogde patiënten.

Andere antihypertensieve geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van andere antihypertensieve middelen zoals beta-blokkers, methyldopa, calciumantagonisten en diuretica kan het anti-hypertensieve effect van fosinoprilnatrium verhogen. Gelijktijdig gebruik met glyceryltrinitraat en andere nitraten, of andere vasodilatoren kan de bloeddruk verder verlagen (zie rubriek 4.4).

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren, in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Tricyclische antidepressiva / antipsychotica / anaesthetica

Gelijktijdig gebruik van bepaalde anaesthetische middelen, tricyclische antidepressiva en antipsychotica met ACE remmers kan resulteren in een verdere verlaging van de bloeddruk (zie rubriek 4.4).

Sympathomimetica

Sympathomimetica kunnen het antihypertensief effect van ACE remmers verlagen.

Antidiabetica

Epidemiologische studies suggereerden dat gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetische geneesmiddelen (insulinen, orale hypoglykemische middelen) een versterkt bloedsuikerverlagend effect kan veroorzaken met risico van hypoglykemie. Dit fenomeen lijkt waarschijnlijker in de eerste weken van gecombineerde behandeling en bij patiënten met verslechterde nierfunctie.

Acetylsalicylzuur, thrombolytica, bètablokkers, nitraten

Fosinoprilnatrium kan gelijktijdig gebruikt worden met acetylsalicylzuur (in cardiologische doseringen), trombolytica, bètablokkers en/of nitraten.

Immuunsuppressiva, cytostatica, systemische corticosteroïden of procaïnamide, allopurinol

De combinatie van fosinoprilnatrium met immuunsuppressiva en/of andere middelen die leukopenie kunnen veroorzaken, dient te worden vermeden.

Alcohol


Alcohol verhoogt het hypotensieve effect van fosinoprilnatrium.

Antacida

Antacida (bijvoorbeeld aluminiumhydroxide, magnesiumhydroxide en simeticon) kunnen de absorptie van fosinoprilnatrium verminderen. Wanneer gelijktijdige behandeling van deze middelen is geïndiceerd, moet daarom tussen de dosering een interval van 2 uur zitten.

Interferentie met serologische testen: fosinoprilnatrium kan een vals lage meetwaarde van serumdigoxinespiegels veroorzaken wanneer gebruik gemaakt wordt van de koolstof absorptiemethode. Andere kits, die gebruik maken van de antilichaam gecoatete buismethode, kunnen in plaats daarvan gebruikt worden.

Het is raadzaam de behandeling met fosinoprilnatrium enkele dagen uit te stellen voor de parathyroidfunctie te testen.

| | |
|---|---|
| Fosinoprilnatrium Aurobindo 10, 20 mg, tabletten RVG 105776, 105777 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2301 Pag. 10 van 18 |

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van ACE-remmers gedurende het eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Het gebruik van ACE-remmers is gecontra-indiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar de kans op teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de ACE-remmer therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie. Het is bekend dat blootstelling aan ACE-remmers gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydrannie, achterstand in de schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie rubriek 5.3).

Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Pasgeborenen van wie de moeder een ACE-remmer heeft gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Fosinopril is waarneembaar in de moedermelk. Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van fosinoprilnatrium tijdens het geven van borstvoeding, wordt fosinoprilnatrium niet aanbevolen en genieten alternatieve behandelingen met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens borstvoeding de voorkeur, met name wanneer het gaat om het voeden van pasgeborenen of vroeggeborenen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Alhoewel het niet te verwachten is dat fosinoprilnatrium een directe invloed heeft, kunnen bijwerkingen als hypotensie, duizeligheid en vertigo de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken beïnvloeden.

Dit gebeurt met name aan het begin van de behandeling, wanneer de dosering wordt verhoogd, wanneer overgeschakeld wordt naar andere middelen en tijdens gelijktijdig gebruik van alcohol, afhankelijk van de individuele gevoeligheid hiervoor.

4.8 Bijwerkingen

Bij patiënten die met fosinoprilnatrium worden behandeld zijn de bijwerkingen in het algemeen mild en van voorbijgaande aard.


De onderstaande lijst met bijwerkingen wordt volgens het MedDRA orgaanklassesysteem gepresenteerd, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt:

Zeer vaak: $\geq 1/10$

Vaak: $\geq 1/100$, $<1/10$

Soms: $\geq 1/1000$, $<1/100$

Zelden: $\geq 1/10.000$, $<1/1000$

| | | |
|--|---------------------------|---|
| Fosinoprilnatrium Aurobindo 10, 20 mg, tabletten | RVG 105776, 105777 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | | Rev.nr. 2301 Pag. 11 van 18 |

Zeer zelden: <1/10.000

Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet bepaald worden.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak: bovenste luchtweginfectie, keelholteontsteking, rhinitis, virale infectie

Bloed en lymfesysteem aandoeningen

Soms: voorbijgaande hemoglobineverlagingen, hematocrietverlagingen

Zelden: voorbijgaande anemie, eosinofilie, leukopenie, lymfadenopathie, neutropenie, trombocytopenie

Zeer zelden: agranulocytose

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: verminderde eetlust, jicht, hyperkaliëmie

Niet bekend: eetstoornis, gewichtsschommelingen

Psychiatrische aandoeningen

Vaak: stemmingsveranderingen, slaapstoornissen

Soms: depressie, verwardheid

Niet bekend: abnormaal gedrag

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie

Soms: cerebraal infarct, slapeloosheid, beroerte, syncope, tremor

Zelden: dysfasie, geheugenstoornissen, desoriëntatie

Niet bekend: evenwichtsstoornis

Oogaandoeningen

Vaak: oogstoornis, visusstoornissen

Oor- en labyrintaandoeningen

Soms: oorpijn, tinnitus, vertigo

Hartaandoeningen

Vaak: tachycardie, aritmie, palpitaties, angina pectoris

Soms: hartinfarct of cerebraal vasculair accident, hartstilstand, ritme stoornissen, geleidingsstoornissen

Niet bekend: hart- en ademstilstand

Vaataandoeningen

Vaak: hypotensie, orthostatische hypotensie

Soms: hypertensie, shock, voorbijgaande ischemie

Zelden: opvliegers, hemorrhage, perifere vaataandoeningen

Niet bekend: hypertensieve crisis

Ademhalingsstelsel-, en borstkas- en mediastinumaandoeningen


Vaak: hoesten, sinus stoornis

Soms: dyspnoe, sinusitis, tracheabronchitis

Zelden: bronchospasmen, epistaxis, laryngitis / heesheid, pneumonie, pulmonaire congestie

Niet bekend: dysfonie, pleuritische pijn

Maagdarmstelselaandoeningen

| | | |
|--|---------------------------|---|
| Fosinoprilnatrium Aurobindo 10, 20 mg, tabletten | RVG 105776, 105777 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | | Rev.nr. 2301 Pag. 12 van 18 |

Vaak: misselijkheid, overgeven, diarree, buikpijn, dyspepsie, dysgeusie
Soms: droge mond, obstipatie, flatulentie
Zelden: orale lesie, pancreatitis, gezwollen tong, buikzwellling, dysfagie
Zeer zelden: intestinaal angio-oedeem, (sub) ileus

Lever- en galaandoeningen

Zelden: hepatitis
Zeer zelden: leverfalen

Huid- en onderhuid aandoeningen

Vaak: rash, angio-oedeem, dermatitis
Soms: hyperhydrose, pruritus, urticaria
Zelden: ecchymose

Een complex van symptomen is gerapporteerd waarbij één of meer van de volgende symptomen kunnen voorkomen: koorts, vasculitis, myalgie, arthralgie/arthritis, positieve antinucleaire antilichamen (ANA), verhoogde sedimentatie van rode bloedcellen (ESR), eosinofilie en leukocytose, rash, fotosensitiviteit of andere huidaandoeningen.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Vaak: skeletspierstelselpijn, myalgie
Zelden: arthritis
Niet bekend: spierzwakte

Nier- en urineweg aandoeningen

Vaak: mictiestoornis
Soms: nierfalen, proteinurie
Zeer zelden: acuut nierfalen

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: seksuele dysfunctie
Niet bekend: prostaataandoening

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen


Vaak: pijn op de borst (niet cardiaal), vermoeidheid, oedeem, asthenie
Soms: koorts, perifeer, plotselinge dood, thoraxpijn
Zelden: zwakte in één extremiteit
Niet bekend: pijn

Onderzoeken

Vaak: stijging alkalische fosfatase, stijging bilirubine, stijging LDH, stijging transaminasen
Soms: gewichtstoename, stijging bloed ureum, stijging serum creatinine
Zelden: lichte stijging van hemoglobuline, hyponatriëmie
Niet bekend: abnormale leverfunctietesten

Gedurende klinische onderzoeken met fosinoprilnatrium was de incidentie van de bijwerkingen bij ouderen (≥ 65 jaar) gelijk aan die van jongere patiënten.
Hypotensie of syncope was bij 0,3% van de patiënten een reden voor het staken van de behandeling.

Een symptoomcomplex van hoesten, bronchospasmen en eosinofilie zijn bij twee patiënten behandeld met fosinopril waargenomen.

| | |
|---|---|
| Fosinoprilnatrium Aurobindo 10, 20 mg, tabletten RVG 105776, 105777 |  |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2301 Pag. 13 van 18 |

De veiligheidsgegevens voor de kinderpolutatie behandeld met fosinopril zijn nog steeds beperkt, er is alleen een korte periode van blootstelling geëvalueerd. In een gerandomiseerd klinisch onderzoek met 253 kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 tot 16 jaar traden de volgende bijwerkingen op gedurende de 4 weken durende dubbelblinde fase: hoofdpijn (13,9%), hypotensie (4,8%), hoest (3,6%), hyperkaliëmie (3,6%), verhoogde creatinine waarden in het bloed (9,2%) en verhoogde creatinine kinase-waarden in het bloed (2,9%). De gerapporteerde verhoogde creatinine kinase-waarden (van voorbijgaande aard zonder klinische symptomen) in dit onderzoek zijn anders dan die bij volwassenen. De lange termijn effecten van fosinopril op de groei, pubertijd en algemene ontwikkeling zijn niet onderzocht.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb: website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

De verschijnselen, die geassocieerd worden met een overdosering met ACE-remmers kunnen hypotensie, circulatoire shock, verstoring van de elektrolyten, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, palpitations, bradycardie, duizeligheid, angst en hoesten zijn. De aanbevolen behandeling van overdosering is intraveneuze infusie van een fysiologische zoutoplossing.

Na inname van een overdosis dienen de patiënten onder nauw toezicht te staan, bij voorkeur op een intensive care afdeling. Serum elektrolyten en creatinine dienen regelmatig gecontroleerd te worden. Therapeutische maatregelen zijn afhankelijk van de aard en de ernst van de symptomen. Maatregelen om absorptie te voorkomen zoals maagspoelen, toedienen van absorberende stoffen en natriumsulfaat binnen 30 minuten na inname en snelle eliminatie dienen toegepast te worden indien de ingestie recent is. Wanneer hypotensie optreedt, dient de patiënt in de shockpositie te worden geplaatst en zout- en volume aanvulling dient snel te worden gegeven. Een behandeling met angiotensine II infusie dient te worden overwogen. Bradycardie of ernstige vagale reacties dienen met atropine behandeld te worden. Een behandeling met een pacemaker kan overwogen worden.

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling of overdosering met fosinoprilnatrium; behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. Behandeling met fosinoprilnatrium dient te worden stopgezet en de patiënt dient nauwlettend te worden gevolgd. Voorgestelde maatregelen zijn het opwekken van braken en/of maagspoeling en correctie van hypotensie door vastgestelde procedures.


Fosinopriilaat wordt slecht door hemodialyse of peritoneale dialyse uit het lichaam verwijderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: angiotensine convertende enzym (ACE) remmers
ATC code: CO9A A09

Werkingsmechanisme

| | |
|---|---|
| Fosinoprilnatrium Aurobindo 10, 20 mg, tabletten RVG 105776, 105777 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2301 Pag. 14 van 18 |

Fosinoprilnatrium is de prodrug (ester) van de langwerkende ACE-remmer fosinopriilaat. Na orale toediening wordt fosinopril snel en volledig omgezet naar actief fosinopriilaat. Fosinoprilnatrium bevat een fosfinylgroep die in staat is om specifiek te binden aan de actieve plaats van het peptidyl dipeptidase angiotensine convertend enzym, waardoor de omzetting van het decapeptide angiotensine I in het octapeptide angiotensine II verhinderd wordt. De resulterende afname in angiotensine II niveaus leidt tot afname van vasoconstrictie en een afname van aldosteronsecretie, wat een lichte toename van het serum kalium en verlies van natrium en vocht veroorzaakt. Normaal gesproken is er geen verandering in renale bloedflow of glomerulaire filtratie snelheid.

ACE-remming vermindert tevens de afbraak van de sterk werkzame vaatverwijder bradykinine, wat bijdraagt aan het antihypertensief effect; fosinoprilnatrium heeft een therapeutisch effect bij hypertensieve patiënten met lage renine spiegels.

Bij patiënten met hartfalen wordt aangenomen dat de gunstige effecten van fosinoprilnatrium voornamelijk het resultaat zijn van suppressie van het renine-angiotensine-aldosteron systeem; ACE-remming geeft afname van de preload en afterload.

Farmacodynamiek

Toediening van fosinoprilnatrium aan patiënten met hypertensie verlaagt de bloeddruk in zowel liggende als staande positie, zonder een significante toename van de hartsnelheid.

Na toediening van fosinoprilnatrium wordt het begin van het antihypertensieve effect gezien na 1 uur en treedt de maximale bloeddrukverlaging binnen 3 tot 6 uur op. In de gebruikelijke dagelijkse dosering houdt het antihypertensieve effect van fosinoprilnatrium 24 uur aan.

Bij sommige patiënten aan wie fosinoprilnatrium in lagere doses wordt toegediend kan het effect aan het einde van het doseringsinterval minder worden.


Orthostatische effecten en tachycardie zijn zeldzaam maar kunnen optreden bij patiënten met zoutdepletie of hypovolemie (zie rubriek 4.4). Bij sommige patiënten kan het 3-4 weken duren voordat de optimale bloeddrukverlaging is verkregen. Fosinoprilnatrium en thiazide diuretica hebben additieve effecten.

Bij hartfalen verbetert fosinoprilnatrium de symptomen en conditie, vermindert de mate van hartfalen en de frequentie van ziekenhuisopnamen ten gevolge van hartfalen.

In een studie met 8 cirrhotische patiënten veranderde 20 mg/dag fosinopril gedurende één maand, de lever- (alanine transferase, gamma-glutamyl-transpeptidase, galactose klaringstest en antipyrine klaringstest) of nierfuncties niet.

Verlaging van de bloeddruk met een lage (0,1mg/kg), gemiddelde (0,3mg/kg) en hoge (0,6mg/kg) dosering fosinopril eenmaal daags werd geëvalueerd in een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek met 252 kinderen en adolescenten met een leeftijd tussen 6 en 16 jaar met hypertensie of met een hoog normale bloeddruk. Aan het eind van de vier weken durende behandeling was de gemiddelde afname ten opzichte van de beginsituatie in de systolische bloeddruk vergelijkbaar met kinderen behandeld met lage, gemiddelde en hoge doseringen fosinopril. Er is geen dosis-respons relatie aangetoond tussen de drie doseringen. Er is geen optimale dosering vastgesteld bij kinderen ongeacht de leeftijd. Een geschikte dosering is niet beschikbaar voor kinderen lichter dan 50 kg.

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET - ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial en VA NEPHRON-D - The Veterans Affairs

| | |
|---|---|
| Fosinoprilnatrium Aurobindo 10, 20 mg, tabletten RVG 105776, 105777 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2301 Pag. 15 van 18 |

Nephropathy in Diabetes) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie.

Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening is de absorptie van fosinopril gemiddeld 30% tot 40%. De absorptie van fosinopril wordt niet beïnvloed door de aanwezigheid van voedsel in het maagdarmkanaal, maar de snelheid van de absorptie kan zijn afgenomen. Snelle en volledige hydrolyse naar het actieve fosinoprialaat vindt plaats in de maagdarmweefsel en lever.

De tijd totdat C_{max} bereikt werd was ongeveer 3 uur en was onafhankelijk van de dosis en in overeenstemming met de maximale remming van de angiotensine I pressor response 3 tot 6 uur na de toediening. Na meervoudige of enkelvoudige doses zijn de farmacokinetische parameters (C_{max} en AUC) direct proportioneel met de ingenomen fosinopril dosis.

Distributie


Fosinoprialaat wordt in hoge mate aan eiwit gebonden (>95%), heeft een relatief klein volume verdeling en een verwaarloosbare binding aan cellulaire bestanddelen van bloedcellen.

Biotransformatie

Eén uur na orale toediening van fosinoprilnatrium, blijft minder dan 1% onveranderd in het plasma aanwezig; 75% is aanwezig als actief fosinoprialaat, 15-20% als fosinoprialaat glucuronide (inactief) en het overige (ca. 5%) als de 4-hydroxy metaboliet van fosinoprialaat (actief).

Eliminatie

Na intraveneuze toediening wordt fosinopril via de lever en nieren geëlimineerd. Bij hypertensieve patiënten met normale nier- en leverfunctie, die herhaalde doses van fosinopril kregen, was de halfwaardetijd in cumulatiestudies voor fosinoprialaat gemiddeld 11,5 uur. Bij patiënten met hartfalen

| | |
|---|---|
| Fosinoprilnatrium Aurobindo 10, 20 mg, tabletten RVG 105776, 105777 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2301 Pag. 16 van 18 |

was de effectieve halfwaardetijd ongeveer 14 uur. Fosinopril wordt zowel via de hepatische als de renale route geëlimineerd.

Bijzondere patiëntengroepen

Bij patiënten met nierfalen (creatinineklaring; 80 ml/min/1,73 m²) is de totale lichaamsklaring van fosinopriilaat ongeveer de helft dan bij patiënten met een normale nierfunctie, terwijl geen significante verschillen worden gevonden in de absorptie, de biologische beschikbaarheid en de plasma eiwitbinding. De fosinopriilaatklaring varieert niet met de mate van nierfalen; de afname in eliminatie door de nieren wordt gecompenseerd door een toename van hepatobiliaire eliminatie. Bij patiënten met verschillende stadia van nierfalen, waaronder terminaal nierfalen (creatinineklaring < 10 ml/min/1,73 m²) is een kleine toename van de AUC waarde (minder dan het dubbele van de normale waarde) waargenomen.

Bij patiënten met leverfalen (alcoholisme of galcirrhose) is de hydrolyse van fosinoprilnatrium niet significant minder, ofschoon de hydrolysesnelheid afgenomen kan zijn; de totale fosinopriilaatklaring is bijna de helft van de klaring die wordt waargenomen bij patiënten met een normale leverfunctie.

Pediatische patiënten Er zijn beperkte farmacokinetische gegevens voor kinderen en adolescenten beschikbaar uit een farmacokinetische studie met enkelvoudige dosering bij 19 hypertensiepatiënten tussen 6 en 16 jaar die behandeld werden met 0,3 mg/kg fosinopriloplossing.

Of de AUC en C_{max}-waarden van fosinopriilaat (de actieve vorm van fosinopril) bij kinderen tussen de 6 en 16 jaar vergelijkbaar zijn met de waarden bij volwassenen behandeld met 20 mg fosinopriloplossing moet nog worden aangetoond.

De terminale eliminatie halfwaardetijd voor fosinopriilaat was 11-13 uur en gelijk bij alle fase-onderzoeken.


5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische veiligheidsgegevens gebaseerd op conventionele studies naar veiligheidsfarmacologie, herhaalde dosis toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniteit-potentie wijzen geen speciaal risico voor mensen uit. Reproductie toxiciteit studies suggereren dat fosinopril geen negatieve effecten heeft op de vruchtbaarheid en reproductie vermogen in ratten en niet teratogeen is. Van ACE remmers, als een klasse op zich, is aangetoond dat ze, wanneer ze in het tweede of derde trimester worden toegediend, een negatief effect hebben op de late foetale ontwikkeling, resulterend in foetale dood en congenitale bijwerkingen, vooral in relatie met de schedel. Foetotoxiciteit, intra-uteriene groeiachterstand en patent ductus arteriosus zijn eveneens gemeld. Deze ontwikkelings-anomalieën zijn waarschijnlijk het gevolg van een directe werking van ACE-remmers op het foetale renine-angiotensine systeem en gedeeltelijk het gevolg van ischemie als gevolg van moederlijke hypotensie en verlagingen in foetale-placentaire bloedsomloop en zuurstof/voeding afgifte aan de foetus. In een studie met vrouwelijke ratten die fosinopril kregen vóór het paren tijdens de zwangerschap, was er een verhoogd optreden van sterfte onder de pasgeboren ratten tijdens de lactatie. Het blijkt dat het middel de placenta passeert en wordt uitgescheiden in de moedermelk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose

| | |
|---|---|
| Fosinoprilnatrium Aurobindo 10, 20 mg, tabletten RVG 105776, 105777 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2301 Pag. 17 van 18 |

Microkristallijne cellulose
Crospovidon
Natrium stearylalcohol fumaraat
Povidon (k-30)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/ PE/PVdC – Aluminium blisterverpakking:

Verpakkingsgrootte: 10, 14, 20, 21, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100 of 400 tabletten.

HDPE-flessen met polypropyleen dop met een zakje silicagel en een katoenen spoel
verpakkingsgrootte: 28 of 500 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN


Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN, Baarn
Nederland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

| | |
|---|------------|
| Fosinoprilnatrium Aurobindo 10 mg tabletten | RVG 105776 |
| Fosinoprilnatrium Aurobindo 20 mg tabletten | RVG 105777 |

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 juli 2010
Datum van laatste hernieuwing: 1 november 2015

| | |
|---|---|
| Fosinoprilnatrium Aurobindo 10, 20 mg, tabletten RVG 105776, 105777 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2301 Pag. 18 van 18 |

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2 en 6.1: 1 januari 2023