

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fosinoprilnatrium Sandoz 10, tabletten 10 mg
Fosinoprilnatrium Sandoz 20, tabletten 20 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het werkzaam bestanddeel van Fosinoprilnatrium Sandoz is fosinoprilnatrium (resp. 10 mg en 20 mg).

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet Fosinoprilnatrium Sandoz 10 bevat 118 mg lactose (als monohydraat).

Elke tablet Fosinoprilnatrium Sandoz 20 bevat 108 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Fosinoprilnatrium Sandoz 10 zijn witte tot gebroken witte, ronde platte tabletten met een diameter van 8 mm en de markering "FL 10".

Fosinoprilnatrium Sandoz 20 zijn witte tot gebroken witte, ronde platte tabletten met een diameter van 8 mm en de markering "FL 20".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

Behandeling van decompensatio cordis, in combinatie met een diureticum (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

- a. Patiënten met essentiële hypertensie die niet met diuretica worden behandeld:
De aanbevolen aanvangsdosering is éénmaal daags 10 mg.
De gebruikelijke dosering is 20 mg, éénmaal daags toegediend.
Het doseringsgebied is 10 tot 40 mg per dag, toegediend als enkelvoudige dosering .
Bij doseringen hoger dan 40 mg per dag werd geen toename van het bloeddrukverlagend effect bereikt.
Het kan nodig zijn om de dosering na ongeveer vier weken aan te passen, afhankelijk van het effect op de bloeddruk. Indien de bloeddruk niet voldoende met fosinopril alleen kan worden geregeld, kan een diureticum worden toegevoegd.
- b. Patiënten met essentiële hypertensie die met diuretica worden behandeld (of die een verminderd circulerend volume hebben):
De behandeling met het diureticum dient bij voorkeur enkele dagen te worden gestaakt voordat met de behandeling met fosinopril wordt begonnen om het gevaar van een te sterke hypotensieve reactie te voorkomen (zie rubriek 4.4).

Indien de bloeddruk niet voldoende is geregeld na een periode van ongeveer vier weken kan de behandeling met het diureticum worden hervat. Indien de behandeling met het diureticum niet kan worden gestaakt kan een dosis van 10 mg fosinopril worden toegediend onder nauwkeurige medische observatie gedurende enkele uren en totdat de bloeddruk zich heeft gestabiliseerd (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Aangezien gelijktijdige toediening van fosinopril met kaliumsupplementen, zoutvervangmiddelen of kaliumsparende diuretica kan leiden tot verhoogde kaliumspiegels in het serum dienen deze met voorzichtigheid te worden toegepast.

- c. Patiënten met hartfalen:
De aanbevolen startdosering bedraagt éénmaal daags 10 mg. Het starten van de behandeling dient onder nauwlettende medische observatie plaats te vinden. Als de aanvangsdosis goed verdragen wordt, kan, afhankelijk van het klinisch effect, de dosis per week 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.
- d. Patiënten met verminderde nierfunctie:
Als aanvangsdosering wordt 10 mg per dag aanbevolen.
- e. Patiënten met een verminderde leverfunctie:
Als aanvangsdosering wordt 10 mg per dag aanbevolen.

Pediatrische 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.

N.B. Bij patiënten met ernstige tot terminale nierinsufficiëntie en met ernstige leverinsufficiëntie en bij patiënten met ernstig hartfalen (NYHA IV) bestaat er een verhoogd risico op hypotensie aangezien het renine-angiotensine-aldosteron systeem vaak geactiveerd is en er een verminderd circulerend volume bestaat. Bij deze patiënten kan het daarom verstandig zijn om de behandeling met een lagere dosering (5 mg) aan te vangen (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

De tabletten kunnen onafhankelijk van de maaltijd worden ingenomen.

De aanbevolen doseringen zijn niet allemaal mogelijk met deze producten, er zijn echter ook producten met een lagere sterkte dan 10 en 20 mg beschikbaar.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere ACE-remmers, of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten met een voorgeschiedenis van angioneurotisch oedeem, al dan niet in verband met een eerdere behandeling met een ACE-remmer.
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6).

- Het gelijktijdig gebruik van Fosinoprilnatrium Sandoz met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubriek 4.5 en 5.1).
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met fosinoprilnatrium 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

Symptomatische hypotensie

Symptomatische hypotensie is zelden bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie waargenomen. Bij hypertensiepatiënten die fosinopril of andere ACE-remmers krijgen, doet symptomatische hypotensie zich waarschijnlijk eerder voor als de patiënt een zout- en/of volume depletie heeft, bijvoorbeeld door een diuretische behandeling, een zoutarm dieet, dialyse, diarree of braken of als er sprake is van ernstige renineafhankelijke hypertensie (zie rubriek 4.5 en 4.8). Volume- en/of zoutdepletie dient te worden gecorrigeerd voor de behandeling met fosinopril wordt gestart. Een voorbijgaande hypotensieve reactie is geen contra-indicatie voor verdere doses, die zonder problemen kan worden gegeven na het aanvullen van zout en/of volume

Bij patiënten met congestief hartfalen, al dan niet met nierinsufficiëntie, kunnen ACE-remmers leiden tot ernstige hypotensie, die gepaard kan gaan met oligurie of azotemie en in zeldzame gevallen met acuut nierfalen en overlijden. De kans hierop is groter bij patiënten met ernstiger vorm van hartfalen zoals blijkt uit het gebruik van hoge doses lisdiuretica, hyponatriëmie of een verslechterde nierfunctie. Bij deze patiënten dient fosinoprilnatrium-therapie te worden gestart onder nauwlettend medisch toezicht, ze moeten nauwlettend worden gevolgd tijdens de eerste 2 weken van de behandeling en telkens wanneer de dosis van fosinopril of van het diureticum wordt verhoogd. Er moet aandacht worden besteed aan het verminderen van de dosis diureticum bij patiënten met een normale of lage bloeddruk die zijn behandeld met hoge doses diuretica of die aan hyponatriëmie lijden. Soortgelijke overwegingen gelden voor patiënten met een ischemische hartziekte of een cerebrovasculaire aandoening bij wie een excessieve bloeddrukdaling kan leiden tot een myocardinfarct of cerebrovasculair accident.

Indien hypotensie optreedt, dient de patiënt op zijn rug te worden neergelegd en indien nodig dient een intraveneus infuus met fysiologisch zout te worden gegeven. Een voorbijgaande bloeddrukdaling is geen contra-indicatie voor verdere doses, deze kunnen meestal zonder problemen worden gegeven zodra de bloeddruk is gestegen na volumevergroting.

Bij sommige patiënten met hartfalen die een normale of lage bloeddruk hebben, kan een verdere verlaging van de systemische bloeddruk met fosinopril voorkomen. Dit effect is te verwachten en vormt gewoonlijk geen reden de behandeling te staken. Als de hypotensie symptomatisch wordt, kan een verlaging van de dosering of staken van fosinopril noodzakelijk zijn.

Hypotensie is niet *per se* een reden om fosinopril te staken. De omvang van de daling is het grootst bij het begin van de behandeling; dit effect stabiliseert gewoonlijk binnen twee weken, en stijgt in het algemeen weer tot niveaus voor de start van de behandeling, zonder een verlaging van therapeutische werkzaamheid.

Hypotensie bij acuut myocardinfarct

Behandeling met fosinopril dient niet te worden gestart bij patiënten met een acuut myocardinfarct die het risico lopen van verdere hemodynamische verslechtering na behandeling met een vasodilatator. Dit zijn patiënten met een systolische bloeddruk van 100 mm Hg of lager of diegenen met een cardiogene shock.

Gedurende de eerste drie dagen na het infarct dient de dosering te worden verlaagd als de systolische bloeddruk 120 mm Hg of lager is. Onderhoudsdoseringen dienen te worden verlaagd naar 5 mg of

tijdelijk naar 2,5 mg, als de systolische bloeddruk 100 mm Hg of lager is. Als hypotensie aanhoudt (systolische bloeddruk lager dan 90 mm Hg gedurende meer dan 1 uur) dan dient fosinopril te worden gestaakt.

Aorta- en mitralis hartklep stenose / hypertrofische cardiomyopathie

Evenals met andere ACE-remmers dient fosinopril met voorzichtigheid te worden gegeven aan patiënten met mitralis hartklep stenose en obstructie van de uitstroom van de linker boezem zoals aortastenose of hypertrofische cardiomyopathie.

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 rubriek 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.

Nierfunctiestoornissen

In gevallen van een verslechtering van de nierfunctie (creatinineklaring < 80 ml/min), dient de initiële dosering fosinopril te worden aangepast aan creatinineklaring van de patiënt (zie rubriek 4.2) en dan aan de reactie van de patiënt op de behandeling. Regelmatige controle van kalium en creatinine is bij deze patiënten onderdeel van de normale medische praktijk.

Bij patiënten met ernstig congestief hartfalen bij wie de nierfunctie kan afhangen van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteron systeem, kan behandeling met een ACE-remmer worden geassocieerd met oligurie en / of progressieve azotemie en in zeldzame gevallen met acuut nierfalen en / of overlijden.

Bij hypertensieve patiënten met nierarteriestenose in één of beide nieren die behandeld zijn met ACE-remmers kan een toename van de ureum in het bloed en serum-creatinine optreden, normaliter reversibel na stoppen van de therapie. Dit is vooral mogelijk bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Indien ook renovasculaire hypertensie optreedt, is er een verhoogd risico van ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten dient behandeling te worden gestart onder nauwlettend medische controle met lage doseringen en nauwgezette dosis titratie. Aangezien behandeling met diuretica een bijdragende factor kan zijn aan bovenvermelde, moeten deze worden gestopt en de nierfunctie zou moeten worden gecontroleerd gedurende de eerste weken van de fosinopril behandeling.

Sommige hypertensieve patiënten die géén duidelijke preëxistente renale vasculaire ziekte hebben, hebben toename van ureum in het bloed en serumcreatinine ontwikkeld, gewoonlijk minder en van voorbijgaande aard, met name wanneer fosinopril gelijktijdig met een diureticum wordt gegeven. Het is meer waarschijnlijk dat dit bij patiënten met (een) preëxistente renale verslechtering gebeurt. Vermindering van de dosering en/of onderbreking van het diureticum en/of fosinopril kan nodig zijn.

Bij een acuut myocardinfarct dient bij patiënten met aanwijzingen van verslechterde nierfunctie, gedefinieerd als serum creatinine concentratie hoger dan 177 micromol/l en/of proteïnurie hoger dan 500 mg/uur, dient de behandeling met fosinopril niet te worden gestart.

Als zich tijdens de behandeling met fosinopril een verslechtering van de nier ontwikkelt (serumcreatinine concentratie hoger dan 265 micromol/l of een verdubbeling van de waarde van vóór de behandeling) dan dient de arts te overwegen de behandeling met fosinopril te staken.

Overgevoeligheid / angio-oedeem

Bij patiënten behandeld met ACE-remmers zoals fosinopril, zijn angio-oedeem van het gezicht, extremiteiten, lippen, tong, slijmvliezen van de mond, glottis en/of strottenhoofd zelden gerapporteerd. Dit kan op elk moment gedurende de behandeling optreden. In dergelijke gevallen dient fosinopril 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 histamine 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.

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 fosinoprilnatrium worden gestart. Behandeling met fosinoprilnatrium mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.5).

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.

Intestinaal angio-oedeem

Intestinaal angio-oedeem werd zelden gerapporteerd bij patiënten behandeld met ACE-remmers. Deze patiënten presenteerden zich met abdominale pijn (met of zonder misselijkheid of braken); in sommige gevallen was er geen voorafgaand gezichtsangio-oedeem en waren C-1 esterasespiegels normaal. Het angio-oedeem werd gediagnostiseerd door onderzoeken als CT scan van de buik, echoscopie of tijdens chirurgische ingrepen. De symptomen verdwenen na stoppen van de ACE-remmer therapie. Intestinaal angio-oedeem moet overwogen worden in de differentiaaldiagnose van patiënten die ACE-remmers nemen en zich presenteren met buikpijn.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem dat niet gerelateerd is aan de behandeling met een ACE-remmer, kunnen een verhoogd risico van episoden van angio-oedeem hebben wanneer zij een ACE-remmer krijgen (zie rubriek 4.3).

Anafylactische reacties bij hemodialyse patiënten

Bij patiënten die met 'high flux' membranen (bijv. AN 69) werden gedialyseerd en gelijktijdig met een ACE-remmer, werden behandeld, zijn anafylactische reacties gerapporteerd. Bij deze patiënten dient te worden overwogen om een ander type dialysemembraan of een andere klasse van antihypertensiva te gebruiken.

Anafylactische reacties gedurende laag-dichtheid lipoproteïnen (LDL) aferese

Bij patiënten die ACE-remmers kregen gedurende low-density-lipoproteïnen (LDL) aferese met dextranulfaat, zijn anafylactische reacties gerapporteerd. Deze reacties werden vermeden door tijdelijk de behandeling met ACE-remmers voor de aferese te staken. Bij deze patiënten dient te worden overwogen om een ander type membraan of een andere klasse geneesmiddelen te gebruiken.

Anafylactische reacties bij desensibilisatie

Twee patiënten die met ACE-remmer behandeld werden, hebben gedurende desensibilisatie-behandeling (bijvoorbeeld Hymenoptera gif) aanhoudende levensbedreigende anafylactische reacties doorstaan. Bij dezelfde patiënten werden deze reacties vermeden wanneer ACE-remmers tijdelijk werden gestaakt, maar zij kwamen terug bij onopzettelijke, hernieuwde blootstelling. Daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten die werden behandeld met ACE-remmers en een desensibilisatie-behandeling ondergaan.

Leverfalen

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

Verminderde leverfunctie

Patiënten met een verminderde leverfunctie kunnen verhoogde plasmaspiegels van fosinopril ontwikkelen. In een studie bij patiënten met alcoholische of biliare cirrose, was de schijnbare totale klaring van fosinoprielaat verminderd en de plasma AUC ongeveer verdubbeld.

Neutropenie / agranulocytose

Bij patiënten die met ACE-remmers behandeld werden, zijn neutropenie / agranulocytose, beenmergdepressie, trombocytopenie en anemie gerapporteerd. Bij patiënten met een normale nierfunctie en geen andere complicaties treedt zelden neutropenie op. Neutropenie en agranulocytose zijn reversibel na staken van de ACE-remmer. Fosinopril dient met uiterste voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een collageen vasculaire ziekte zoals systemische lupus erythematosus of scleroderma, immunosuppressieve behandeling, behandeling met allopurinol of procaïnamide, of een combinatie van deze complicerende factoren, met name wanneer er sprake is van een bestaande verslechterde nierfunctie.

Sommige van deze patiënten ontwikkelden ernstige infecties, die in sommige gevallen niet op en intensieve antibiotica behandeling reageerden. Als fosinopril in deze patiënten wordt gebruikt, wordt geadviseerd periodiek het aantal witte bloedcellen te controleren en dienen de patiënten te worden geïnstrueerd elk teken van een infectie te melden.

Ras

ACE-remmers veroorzaken vaker angio-oedeem bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten.

Zoals andere ACE-remmers kan fosinopril 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

Bij patiënten die een grote operatie ondergaan of bij patiënten gedurende anesthesie met middelen die hypotensie veroorzaken, kan fosinopril de vorming van angiotensine II na een compensatoire reninesecretie blokkeren. Als hypotensie optreedt en deze aan dit mechanisme wordt toegeschreven, kan ze door volumevergroting worden gecorrigeerd.

Hyperkaliëmie

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).

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 fosinopril wordt in het algemeen niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Zwangerschap

Therapie met ACE-remmers moet niet gestart worden tijdens zwangerschap. 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 (zie rubriek 4.3 en 4.6).

Foetale / neonatale morbiditeit en mortaliteit

Bij gebruik tijdens de zwangerschap, kunnen ACE-remmers letsels veroorzaken bij de zich ontwikkelende foetus en zelfs overlijden van de foetus tot gevolg hebben.

Gebruik bij kinderen

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen zijn niet vastgesteld.

Geriatrisch gebruik

Bij de patiënten die fosinoprilnatrium kregen in klinische studies, werden geen algemene verschillen in werkzaamheid of veiligheid gezien tussen oudere patiënten (65 jaar of ouder) en jongere patiënten; echter, een grotere gevoeligheid bij sommige oudere individuen kan niet worden uitgesloten.

Fosinopril Sandoz bevat lactose

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

Fosinopril Sandoz bevat natrium

Dit middel 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 fosinopril krijgt.

Bij patiënten die reeds diuretica krijgen en met name degenen bij wie de diuretische behandeling onlangs werd ingesteld, evenals patiënten op streng zoutarm dieet of patiënten die dialyse ondergaan,

kan een enkele keer een sterke bloeddrukdaling optreden na toevoeging van fosinopril, meestal binnen een uur na inname van de initiële dosis fosinoprilnatrium. De kans op het optreden van symptomatische hypotensie bij fosinopril kan worden verkleind door het diureticum te staken alvorens een behandeling met fosinopril te starten (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers

Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met fosinoprilnatrium 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 fosinoprilnatrium 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 fosinoprilnatrium 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.

Lithium

Gedurende gelijktijdige toediening van lithium en ACE-remmers zijn reversibele verhogingen van de serum lithiumconcentraties en toxiciteit gemeld. Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica kan het risico van lithiumtoxiciteit verhogen en de reeds verhoogde lithium toxiciteit met ACE-remmers versterken. Gebruik van fosinopril met lithium wordt niet aanbevolen, maar indien de combinatie noodzakelijk is, dienen de serum lithiumwaarden zorgvuldig te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Non-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAIDs) inclusief acetylsalicylzuur ≥ 3 g l dag

Chronische toediening van NSAID's kunnen het antihypertensieve effect van ACE-remmers verlagen. NSAID's en ACE-remmers oefenen een additioneel effect uit op de verhoging van serumkalium en kan resulteren in een verslechtering van de nierfunctie. Deze effecten zijn gewoonlijk reversibel. Zelden zal acute nierinsufficiëntie optreden, vooral bij patiënten met een gecompromitteerde nierfunctie zoals bij ouderen en uitgedroogde patiënten.

Andere antihypertensieve geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van deze middelen kan het hypotensief effect van fosinopril verhogen. Gelijktijdig gebruik met glyceryltrinitraat en andere nitraten, of andere vasodilatoren kan de bloeddruk verder verlagen.

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 / anesthetica

Gelijktijdig gebruik van bepaalde anesthetische middelen, tricyclische antidepressiva en anti-psychotica en ACE-remmers kan resulteren in een verdere verlaging van de bloeddruk (zie rubriek 4.4).

Sympathicomimetica

Sympathicomimetica kunnen het antihypertensieve 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

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

Antacida

Antacida (zoals aluminiumhydroxide, magnesiumhydroxide en simeticon) kunnen de absorptie van fosinoprilnatrium verminderen. Daarom dient, indien gelijktijdig gebruik is geïndiceerd, een interval van ten minste 2 uur tussen toediening van beide geneesmiddelen te zitten.

Remmers van endogene prostaglandinesynthese

Er is gemeld dat indometacine het bloeddrukverlagende effect van andere ACE-remmers kan verminderen, met name bij hypertensie door laag renine. Andere NSAID's (bijv. aspirine) kunnen een soortgelijk effect hebben.

Interferentie met serologische testen

Fosinoprilnatrium kan vals lage meetwaarden van serumdigoxinespiegels geven bij testen die absorptie met actieve kool gebruiken. Andere methodes, gebaseerd op een antilichaam-gecoate wand, kunnen gebruikt worden. De behandeling met fosinoprilnatrium tabletten dient enkele dagen voor uitvoering van de parathyroïdfunctie testen te worden onderbroken.

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).

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.

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, oligohydramnie, achterstand in 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 aantoonbaar in moedermelk.

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van Fosinoprilnatrium Sandoz tijdens het geven van borstvoeding, wordt Fosinoprilnatrium Sandoz 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 gebruiken

Er is geen onderzoek gedaan naar de effecten van fosinopril op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken.

In verband met het mogelijke optreden van de bijwerking hypotensie en daarmee gepaard gaande duizeligheid dient rekening te worden gehouden met een negatieve invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen zijn ingedeeld per systeem/orgaanklasse, in MedDRA termen, met de volgende frequenties: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10000$), en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Infecties en parasitaire aandoeningen

vaak: infecties van de bovenste luchtwegen, faryngitis, rhinitis, virale infectie
niet bekend: pneumonie, laryngitis, sinusitis, tracheobronchitis

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

zelden: hemoglobineverlagingen, hematocrietverlagingen
niet bekend: lymfadenopathie, leukopenie, neutropenie, eosinofilie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

niet bekend: jicht, eetlust stoornis, gewicht fluctuatie, verminderde eetlust, hyperkaliëmie

Psychische stoornissen

vaak: stemmingswisselingen, slaapstoornis
niet bekend: depressie, gedragsstoornissen, verwardheid

Zenuwstelselaandoeningen

vaak: duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie
soms: flauwvallen
niet bekend: herseninfarct, smaakstoornissen, TIA, tremor, evenwichtsstoornis, geheugenstoornissen, slaperigheid, cerebrovasculair accident

Oogaandoeningen

vaak: oogaandoening, visusstoornissen

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

niet bekend: oorsuizen, duizeligheid, oorpijn

Hartaandoeningen

vaak: hartritmestoornissen, palpitaties, angina pectoris

niet bekend: hartstilstand, myocardinfarct, tachycardie, hart- en ademstilstand, geleidingsstoornis

Bloedvataandoeningen

vaak: hypotensie, orthostatische hypotensie

soms: shock

niet bekend: hypertensieve crisis, perifere vaatziekte, bloedingen, hypertensie, blozen

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

vaak: hoest, sinusaandoening

niet bekend: dyspneu, bronchospasmen, pulmonale congestie, dysfonie, epitaxis, sinusitis, pleurapijn

Maagdarmstelselaandoeningen

vaak: misselijkheid, overgeven, diarree, buikpijn, dyspepsie, dysgeusie

niet bekend: pancreatitis, gezwollen tong, dysfagie, orale stoornis, opgezette buik, droge mond, obstipatie, flatulentie

Lever- en galaandoeningen

niet bekend: hepatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen

vaak: rash

soms: pruritus, angio-oedeem

niet bekend: hyperhidrosis, ecchymosis, pruritis, dermatitis, urticaria

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

vaak: pijn in spieren en botten

niet bekend: spierzwakte, artritis

Nier- en urinewegaandoeningen

vaak: mictie stoornis

niet bekend: nierfalen

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

vaak: impotentie

niet bekend: prostaataandoening

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

vaak: moeheid, pijn op de borst, oedeem, asthenie

niet bekend: perifeer oedeem, pijn, koorts

Onderzoeken

vaak:	hyperkaliëmie, (niet klinisch relevante) toename van albuminegehalte, met name bij bestaande proteïnurie of diabetes
zelden:	verhogingen van transaminase, alkalische fosfatase, serumbilirubine
niet bekend:	gewichtstoename, leverfunctietesten afwijkend

Tijdens klinische studies met fosinoprilnatrium, was de incidentie van bijwerkingen bij ouderen (≥ 65 jaar oud) gelijk aan die bij jongere patiënten.

Hypotensie of flauwvallen was een oorzaak voor het stopzetten van de behandeling bij 0,3% van de patiënten.

Een symptomen-complex van hoesten, bronchospasmen, en eosinofilie is waargenomen bij twee patiënten die werden behandeld met fosinopril.

Pediatrische patiënten

De veiligheidsgegevens voor de kinderopulatie 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 kinasewaarden (van voorbijgaande aard zonder klinische symptomen) in dit onderzoek zijn anders dan die bij volwassenen. De lange termijn effecten van fosinopril op de groei, puberteit 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

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling bij een overdosering met fosinoprilnatrium; de behandeling moet symptomatisch en ondersteunend zijn. 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.

Na inname van een overdosis dient de behandeling beëindigd te worden en moeten patiënten onder nauw toezicht staan.

De aanbevolen behandeling van overdosering is intraveneuze infusie van een fysiologische zoutoplossing. Wanneer hypotensie optreedt, dient de patiënt in de shockpositie te worden geplaatst. Indien beschikbaar kan een behandeling met angiotensine II infusie en/of intraveneuze catecholamines worden overwogen. Indien de inname recent is, neem dan maatregelen gericht op het elimineren van fosinopril (zoals het opwekken van braken, maagspoeling, het toedienen van absorberende stoffen en natriumsulfaat) en correctie van hypotensie door vastgestelde procedures. Een behandeling met een pacemaker is geïndiceerd bij therapie-resistente bradycardie. Algehele toestand, serum elektrolyten en creatinine concentraties dienen regelmatig te worden gecontroleerd.

Fosinopril wordt slechts beperkt uit het lichaam verwijderd door hemodialyse of peritoneale dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Fosinopril is de prodrug (ester) van de langwerkende angiotensineconversie-enzym (ACE)remmer fosinopriilaat. Na orale toediening wordt fosinopril snel en volledig geactiveerd door omzetting naar fosinopriilaat, de actieve ACE-remmer.

Fosinopril is de eerste vertegenwoordiger van een nieuwe klasse van ACE-remmers. Het bevat een fosfinylgroep, die in staat is om het actieve deel van het ACE te binden. ACE-remming door fosinopril leidt tot vermindering van het plasma angiotensine II, wat resulteert in een antihypertensief effect.

Werkingsmechanisme

ACE is een peptidyl-dipeptidase dat de omzetting van het decapeptide angiotensine I in het octapeptide angiotensine II katalyseert. Angiotensine II is een krachtig werkzame vasoconstrictor en stimuleert tevens de secretie van aldosteron uit de bijnierschors, waardoor natrium- en vochtretentie ontstaat. Het effect van fosinopril wordt hoofdzakelijk bereikt door onderdrukking van het renine-angiotensine-aldosteron-systeem. Remming van ACE-activiteit leidt tot vermindering van angiotensine II spiegels, wat resulteert in vaatverwijding en vermindering van natrium- en vochtretentie door remming van de aldosteronsecretie. Door vermindering van de plasma angiotensine II spiegels vermindert de negatieve terugkoppeling op de reninesecretie wat leidt tot een verhoogde plasmarenine-activiteit. ACE-remming vermindert tevens de afbraak van de sterk werkzame vaatverwijder bradykinine. Er wordt gesuggereerd dat toegenomen concentraties van bradykinine ook aan het therapeutisch effect van ACE-remmers kunnen bijdragen.

Farmacodynamiek

Toediening van fosinopril aan patiënten met lichte tot ernstige hypertensie verlaagt de bloeddruk in zowel liggende als staande positie, gewoonlijk zonder orthostatische effecten.

Symptomatische orthostatische hypotensie kwam weinig voor, maar er dient rekening mee te worden gehouden bij patiënten met een verminderd circulerend volume (zie rubriek 4.4).

Na orale toediening van een enkelvoudige dosis fosinopril wordt het begin van het antihypertensieve effect gezien na 1 uur en treedt de maximale bloeddrukverlaging op na 3 tot 6 uur.

In de gebruikelijke dagelijkse dosering houdt het antihypertensieve effect van fosinopril 24 uur aan.

Bij sommige patiënten aan wie fosinopril in lagere doses wordt toegediend kan het effect aan het einde van het doseringsinterval minder worden (zie rubriek 4.2).

Bij sommige patiënten kan het verscheidene weken duren voordat een optimale verlaging van de bloeddruk wordt bereikt (zie rubriek 4.2).

In langdurig onderzoek is aangetoond dat de bloeddrukverlagende effecten van fosinopril aanhouden. Het effect van een abrupt staken van de behandeling met fosinopril is niet onderzocht.

De antihypertensieve effecten van fosinopril en diuretica zijn ongeveer additief.

In een hemodynamische studie bij patiënten met lichte tot matige hypertensie werd middels echocardiografie een afname van de systeemweerstand gevonden met toename van het hartminuutvolume en de ejectiefractie, zowel op korte als op lange termijn. Er werd een statistisch significante vermindering in ventriculaire massa en van de septale wanddikte gezien ten opzichte van de uitgangssituatie. De bloedstroom naar ingewanden, nieren, skeletspieren en de huid, de glomerulaire filtratie en bloedvolume bleven onveranderd.

Hemodynamische veranderingen (bloeddruk, hartfrequentie, cardiale index en perifere weerstand) ten gevolge van verschillende stimuli (bijvoorbeeld isometrische inspanning 45° optillen van het hoofd en mentale inspanning) werden niet beïnvloed.

Bij patiënten die met diuretica worden behandeld blijft de gemiddelde cerebrale bloedstroom onveranderd, zoals 4 uur en 24 uur na toediening van fosinopril werd gemeten, ondanks een significante vermindering van de bloeddruk.

Bij patiënten met decompensatio cordis veroorzaakt fosinopril een vermindering van de MAP en perifere weerstand (after-load), een verlaging van de capillaire wiggedruk (pre-load), verlaging van de hartfrequentie, toename van de slagvolume-index, een toename van de inspanningstolerantie. Klinische manifestaties van hartfalen verbeterden alsmede de ernst van decompensatio cordis, gemeten als verbetering van de NYHA-classificatie en vermindering van symptomen waaronder dyspneu en vermoeidheid.

Verlaging van de bloeddruk met een lage (0,1 mg/kg), gemiddelde (0,3 mg/kg) en hoge (0,6 mg/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 die van kinderen behandeld met lage, gemiddelde en hoge doseringen fosinopril. Er is geen dosis-response 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 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 wordt fosinopril langzaam geabsorbeerd. De absolute absorptie bedraagt gemiddeld 36% van een orale dosis. De voornaamste absorptieplaats is de proximale dunne darm (duodenum/jejunum). Door voedsel in de gastro-intestine tractus wordt de biologische beschikbaarheid met ongeveer 20% verminderd. Het effect van deze geringe afname op de klinische werkzaamheid is niet onderzocht.

Distributie

Na enkelvoudige en meervoudige doseringen bleek dat de oppervlakte onder de serumconcentratie-tijd curves (AUC) en piekconcentraties (C_{\max}) direct evenredig waren met de fosinoprildosis. De tijd totdat C_{\max} (T_{\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 dosis.

Metabolisme

In gezonde vrijwilligers en patiënten met nierinsufficiëntie wordt fosinopril snel en volledig gehydrolyseerd naar het actieve fosinoprilaat. Deze biologische omzetting vindt waarschijnlijk plaats in het maagdarm-slijmvlies en de lever.

Hoewel de omzettingssnelheid vertraagd kan zijn, wordt de mate van hydrolyse niet noemenswaardig verminderd in patiënten met leverinsufficiëntie. Na een orale dosis van radioactief gemerkt fosinopril in gezonde vrijwilligers was 75% van de radioactiviteit in plasma aanwezig als fosinoprilaat, 20-30% als glucuronideconjugaat van fosinoprilaat en 1-5% als p-hydroxymetabooliet van fosinoprilaat. 65% van het in de urine uitgescheiden geneesmiddel werd in de vorm van fosinoprilaat uitgescheiden, 15% als het glucuronideconjugaat en ongeveer 20% als de p-hydroxymetabooliet. Omdat fosinoprilaat niet biologisch wordt omgezet na intraveneuze toediening, kan fosinopril in feite het substraat zijn voor de glucuronide- en p-hydroxymetaboolieten.

In ratten is de p-hydroxymetabooliet van fosinoprilaat een even sterk werkzame ACE-remmer als fosinoprilaat. Het glucuronide-derivaat heeft geen activiteit.

Eliminatie

In gezonde vrijwilligers is de terminale halfwaardetijd van fosinoprilaat na een i.v. dosis ongeveer 12 uur. In hypertensieve patiënten met normale nier- en leverfunctie, die herhaalde doses van fosinopril kregen, was de halfwaardetijd in cumulatiestudies voor fosinoprilaat 11,5 uur. Bij patiënten met hartfalen was de effectieve halfwaardetijd ongeveer 14 uur.

Fosinoprilaat is sterk aan eiwit gebonden (>95%), heeft een relatief laag verdelingsvolume. Na i.v. toediening wordt de eliminatie ongeveer in gelijke delen door de lever en nieren verzorgd.

Na een orale dosis van het radioactief gemerkte fosinopril wordt ongeveer 16% van de toegediende dosis in de urine en 78% in de faeces (85% als fosinoprilaat en de rest als p-hydroxyderivaat van fosinoprilaat) uitgescheiden.

In gezonde vrijwilligers was de totale klaring van i.v. toegediend fosinoprilaat in twee verschillende onderzoeken respectievelijk 26 en 39 ml/min.

Dit verklaart waarschijnlijk de langdurige remming van serum ACE-activiteit 24 uur na een dosis van slechts 5 mg.

Nierinsufficiëntie

Absorptie, biologische beschikbaarheid, eiwitbinding en biotransformatie/metabolisme worden niet noemenswaardig veranderd door verminderde nierfunctie.

De totale klaring van fosinoprilaat in patiënten met verminderde nierfunctie is ongeveer 50% trager dan in patiënten met normale nierfunctie. Omdat hepatobiliaire uitscheiding gedeeltelijk compenseert voor verminderde uitscheiding via de nieren, is de totale klaring van fosinoprilaat niet noemenswaardig anders bij patiënten met milde tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 10 tot 80 ml/min/1,73m²) t.o.v. terminale nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 10 ml /min/1,73 m²).

Fosinopriilaat is slecht dialyseerbaar. De klaring van fosinopriilaat door hemodialyse en peritoneaaldialyse was gemiddeld 2% resp. 7% van de ureumklaring.

Leverinsufficiëntie

De AUC kan verdubbeld zijn bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

Er treedt bij deze groep patiënten geen cumulatie op in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie.

De snelheid van hydrolyse is wel significant vertraagd bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Oudere patiënten

In oudere mannen (65-74 jaar) met normale nier- en leverfunctie waren er geen significante verschillen in de farmacokinetische parameters vergeleken met jongere patiënten (20-35 jaar).

Kinderen en adolescenten

Er zijn beperkte farmacokinetische gegevens voor kinderen en adolescenten beschikbaar uit een farmacokinetische studie met enkelvoudig 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 preklinische veiligheidsonderzoek

Preklinische veiligheidsgegevens gebaseerd op conventionele studies naar algemene farmacologie, herhaalde dosis toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniteit-potentie wijzen geen speciaal risico voor mensen uit. Van ACE-remmers, als een klasse op zich, is aangetoond dat ze 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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose (E460)
Croscarmellose natrium (E468)
Gemodificeerd zetmeel
Glyceroldibehenaat
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C,. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fosinoprilnatrium Sandoz 10 / 20 is verkrijgbaar in blisterverpakkingen (Al/Al) met 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 of 100 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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

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

Fosinoprilnatrium Sandoz 10, in het register ingeschreven onder RVG 32258
Fosinoprilnatrium Sandoz 20, in het register ingeschreven onder RVG 32259

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 maart 2005.
Datum van laatste verlenging: 10 maart 2015.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 24 september 2020