

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fosinoprilnatrium Mylan 10 mg, tabletten  
Fosinoprilnatrium Mylan 20 mg, tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof met bekend effect:

Fosinoprilnatrium Mylan 10 mg: Elk tablet bevat 118 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Fosinoprilnatrium Mylan 20 mg: Elk tablet bevat 108 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

Witte tot gebroken witte, platte ronde, 8 mm tabletten met de markering 'FL 10'.

Witte tot gebroken witte, platte ronde, 8 mm tabletten met de markering 'FL 20'.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

Behandeling van decompensatio cordis, in combinatie met een diureticum.

### 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 ook de rubriek Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik).

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 de rubrieken Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik en interacties).  
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 startdoserings 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 aanvangsdosis wordt 10 mg per dag aanbevolen.

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 ook Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik), voor deze sterkte zijn andere geschikte toedieningsvormen in de handel.

- f. Kinderen en adolescenten:  
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.

#### Wijze van toediening

De tabletten dienen te worden ingenomen met een half glas water en onafhankelijk van de maaltijd.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere ACE remmers.
- 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.
- Het gebruik van ACE-remmers is gecontra-indiceerd tijdens de tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Het gelijktijdig gebruik van Fosinoprilnatrium Actavis met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (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 rubriek 4.4 en 4.5).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### 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.

### 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, glottis 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.

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).

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).

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 wordt zelden gemeld bij patiënten die behandeld werden met ACE-remmers. Deze patiënten vertoonden buikpijn (met of zonder misselijkheid of braken); in sommige gevallen was er geen voorgeschiedenis van angio-oedeem in het gezicht en waren de niveaus van C-1 esterase normaal.

Angio-oedeem werd gediagnosticeerd met behulp van procedures, waaronder abdominale CT-scan of echografie, of tijdens een operatie, en symptomen verdwenen na het stoppen van de ACE-remmer.

Intestinaal angio-oedeem moet worden opgenomen in de differentiaal diagnose van patiënten die ACE-remmers gebruiken die buikpijn ervaren.

#### Anafylactische reacties tijdens desensibilisatie

Twee patiënten die met een andere ACE-remmer (enalapril) behandeld werden, hebben gedurende desensibilisatiebehandeling met Hymenoptera gif 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. Om deze reden dient de behandeling met ACE-remmers bij patiënten die ook desensibilisatiebehandelingen ondergaan met uiterste voorzichtigheid te gebeuren.

#### Anafylactische reacties gedurende high flux membranen dialyse/laag-dichtheid lipoproteinen aferese

Bij patiënten die met high flux membranen werden gedialyseerd en gelijktijdig met een ACE-remmer werden behandeld zijn er anafylactische reacties gerapporteerd. Anafylactische reacties zijn ook gemeld bij patiënten die 'low-density-lipoproteins' (LDL) aferese met dextransulfaat absorptie ondergingen. Bij deze patiënten dient te worden overwogen om een ander type dialysemembraan of een andere klasse van medicatie te gebruiken.

#### 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 een 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.

#### Hypotensie

Fosinopril wordt zelden in verband gebracht met hypotensie bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie. Net als bij andere ACE-remmers zal symptomatische hypotensie het meest waarschijnlijk voorkomen bij patiënten met zout/volumedepletie, zoals degenen die intensief worden behandeld met diuretica en/of zoutbeperking of die patiënten die nierdialyse ondergaan. Volume- en/of zoutdepletie dient te worden gecorrigeerd voordat met de behandeling met fosinopril wordt gestart. Een voorbijgaande hypotensieve reactie is geen contra-indicatie voor verdere dosering, die zonder problemen gegeven kan worden na het aanvullen van zout en/of volume.

Bij patiënten met congestief hartfalen, met of zonder geassocieerde nierinsufficiëntie, kunnen ACE-remmers leiden tot overmatige hypotensie, die gepaard kan gaan met oligurie of azotemie en zelden, met acuut nierfalen en de dood. Bij deze patiënten dient de behandeling met fosinopril gestart te worden onder nauwlettend medisch toezicht; de patiënten dienen nauwlettend te worden gevolgd gedurende de eerste twee weken van de behandeling en wanneer de dosis fosinopril of het diureticum wordt verhoogd. Bij patiënten met een normale of lage bloeddruk die intensief zijn behandeld met diuretica of degenen die een lage natriumbloedspiegel hebben, dient een vermindering van de dosis diureticum overwogen te worden..

Hypotensie is niet persé een reden om fosinopril te staken. De magnitude van de daling is het grootst aan het begin van de behandeling; dit effect stabiliseert binnen een week of twee en keert in het algemeen terug naar het niveau van voor de behandeling zonder een afname van de therapeutische werking.

#### *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.

#### Zwangerschap

Therapie met ACE-remmers moet niet gestart worden tijdens zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere antihypertensieve 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 letsel aan en zelfs de dood van de zich ontwikkelende foetus veroorzaken.

#### Leverfalen

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

#### 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 tabel 1 in 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 afhangt van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteron systeem, kan de behandeling met een ACE-remmer worden geassocieerd met oligurie en/of progressieve azotemie en zelden met acuut nierfalen en/of overlijden.

Bij sommige patiënten met een bilaterale renale arterie stenose of een stenose van de arterie naar een enkele nier die behandeld zijn met ACE remmers is een toename van de ureum in het bloed en serum-creatinine, normaliter reversibel na stoppen van de therapie, waargenomen. 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.

#### Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie kunnen verhoogde plasmaspiegels van fosinopriilaat ontstaan. In een studie bij patiënten met alcoholische of biliëaire cirrose was de schijnbare totale lichaamsklaring van fosinopriilaat afgenomen en de plasma-AUC ongeveer verdubbeld.

#### 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).

#### Hoest

Hoest is gerapporteerd als gevolg van het gebruik van ACE-remmers, waaronder fosinopril. Kenmerkend is dat de hoest niet-productief is, aanhoudend is en verdwijnt na het staken van de behandeling. De door een ACE-remmer veroorzaakte hoest dient in overweging te worden genomen als onderdeel van de differentiaal 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.

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid en effectiviteit bij kinderen zijn niet vastgesteld.

#### Geriatrische patiënten

Bij de patiënten die fosinopril kregen tijdens klinische studies is er over het algemeen geen verschil in werkzaamheid of veiligheid waargenomen tussen oudere patiënten (65 jaar of ouder) en jongere patiënten, maar een eventueel grotere gevoeligheid van sommige oudere individuen kan niet worden uitgesloten.

#### 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.

### 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).

### Hulpstoffen

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

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**

### Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers

Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met fosinopril 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 fosinopril 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 fosinopril 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 lithiumtoxiciteit met ACE-remmers versterken. Het gelijktijdige gebruik van fosinopril en lithium wordt niet aanbevolen, maar indien de combinatie noodzakelijk is, dienen de serumlithiumwaarden zorgvuldig te worden gecontroleerd.

### Andere antihypertensieve geneesmiddelen

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). Gelijktijdig gebruik met glyceryltrinitraat en andere nitraten, of andere vasodilatoren kan de bloeddruk verder verlagen.

### Immuunsuppressiva, cytostatica, systemische corticosteroiden of procainamide, allopurinol

De combinatie van fosinoprilnatrium met immuunsuppressiva en/of andere middelen die leukopenie kunnen veroorzaken, dient met uiterste voorzichtigheid te worden betracht (zie rubriek 4.4).

#### 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).

#### 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, alsmede degenen op sterke restrictie van zoutinname via het voedsel of die gedialyseerd worden, kan een enkele keer een sterke bloeddrukdaling optreden binnen een uur na toevoeging van fosinopril. 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 4.4 en rubriek 4.2).

#### Antacida

Antacida (bijvoorbeeld aluminiumhydroxide, magnesiumhydroxide en simethicone) kunnen de absorptie van fosinopril verslechteren. Als gelijktijdige toediening van deze middelen nodig, dan dient er twee uur tussen de beide doseringen te zitten.

#### Tricyclische antidepressiva / antipsychotica / anaesthetica

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

#### Non-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAIDs) inclusief acetylsalicylzuur $\geq 3$ g 1 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 zal acute nierinsufficiëntie optreden, vooral bij patiënten met een gecompromiteerde nierfunctie zoals bij ouderen en uitgedroogde patiënten.

#### 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 waarschijnlijk in de eerste weken van gecombineerde behandeling en bij patiënten met verslechterde nierfunctie.

#### Sympathomimetica

Sympathomimetica kunnen het antihypertensief effect van ACE remmers verlagen.

#### Endogene prostaglandine synthese remmers

Er is gerapporteerd dat indometacine het antihypertensieve effect van ACE-remmers verlaagt en met name in het geval van lage renine hypertensie. Andere niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (bijvoorbeeld acetylsalicylzuur) zouden hetzelfde effect kunnen hebben.

#### Acetylsalicylzuur, thrombolytica, bètablokkers, nitraten

Fosinopril kan gelijktijdig gebruikt worden met acetylsalicylzuur (in cardiologische doseringen),



thrombolytica, bètablokkers en/of nitraten.

#### Interferentie met serologische testen:

Fosinopril kan vals lage waarden van serumdigoxineniveaus veroorzaken bij testen die gebruik maken van de houtskool absorptiemethode. In plaats daarvan kunnen andere methoden/kits die de antilichaam coated-tube methode gebruiken toegepast worden. Therapie met fosinopril moet voor een paar dagen worden onderbroken voordat er testen voor de bijnierfunctie uitgevoerd worden.

## 4.6 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 rubrieken 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 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. 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 slechts zeer beperkte informatie beschikbaar is over het gebruik van fosinopril tijdens het geven van borstvoeding, wordt fosinopril 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

Er zijn geen studies gedaan naar het effect 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 hieronder weergegeven lijst van bijwerkingen is weergegeven per orgaanklasse, MedDRA voorkeursterm en frequentie, waarbij de volgende verschillende categorieën zijn gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ), zeer zelden ( $<1/10.000$ ), en niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens).

Orgaanklasse	Frequentie	MedDRA voorkeursterm
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	Vaak	bovenste luchtweginfectie, faryngitis, rhinitis, virale infectie

<b>Orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>MedDRA voorkeursterm</b>
	Niet bekend	pneumonie, laryngitis, sinusitis, tracheobronchitis
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	Zelden	hemoglobineverlagingen, hematocrietverlagingen
	Zeer zelden	leukopenie, neutropenie, eosinofilie
	Niet bekend	lymfadenopathie
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Niet bekend	eetluststoornis, gewichtschommelingen,
<i>Psychische stoornissen</i>	Vaak	veranderde stemming, slaapstoornis
	Soms	Depressie*, gedragsstoornissen
	Niet bekend	verwardheid
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Vaak	duizeligheid, hoofdpijn, stemmingswisselingen, paresthesie
	Soms	smaakstoornissen, apoplexie*, TIA, , tremor*
	Niet bekend	herseninfectie, evenwichtsstoornis, geheugenstoornis, slaperigheid,
<i>Oogaandoeningen</i>	Vaak	oogaandoening, visuele stoornissen
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	Niet bekend	tinnitus, vertigo, oorpijn
<i>Hartaandoeningen</i>	Vaak	aritmie, hartkloppingen, angina pectoris
	Soms	plotse dood *, hart- en ademstilstand, syncope*, geleidingsstoornissen *
	Niet bekend	myocardinfarct, tachycardie
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Vaak	hypotensie, orthostatische hypotensie
	Soms	hypertensie, shock, perifeer oedeem
	Niet bekend	hypertensieve crisis, perifere vasculaire ziekte, bloeding, blozen
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	Vaak	hoesten, sinusstoornis, infecties van de bovenste luchtwegen
	Soms	pleurapijn *
	Niet bekend	dyspnoe, bronchospasme, pulmonaire congestie, dysfonie, epistaxis,
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Vaak	misselijkheid, braken, diarree, buikpijn, dyspepsie, dysgeusie
	Soms	verminderde eetlust, droge mond, constipatie, flatulentie
	Niet bekend	pancreatitis, gezwollen tong, dysfagie, afwijking in de mond, opgezet buik
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	Niet bekend	hepatitis
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Vaak	uitslag
	Soms	angio-oedeem, pruritus
	Niet bekend	ecchymose, dermatitis, urticaria
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen</i>	Vaak	musculoskeletale pijn, myalgie
	Soms	jicht, spierzwakte
	Niet bekend	arthritis
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	Vaak	mictiestoornis
	Niet bekend	nierfalen
<i>Voortplantingsstelsel- en</i>	Vaak	seksuele disfunctie

Orgaanklasse	Frequentie	MedDRA voorkeursterm
<i>borstaandoeningen</i>	Soms	impotentie
	Niet bekend	prostaatstoornis
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Vaak	vermoeidheid, pijn op de borst, oedeem, asthenie
	Soms	koorts *, zwakte, gewichtstoename, hyperhidrosis *
	Niet bekend	pijn
<i>Onderzoeken</i>	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, abnormale leverfunctietest

\*: voor de aldus gemerkte bijwerkingen is de relatie onzeker.

Tijdens klinische onderzoeken met fosinopril, was de incidentie van bijwerkingen bij ouderen ( $\geq 65$  jaar oud) gelijk aan die van jongere patiënten.

Hypotensie of syncope was een reden voor staken van de behandeling bij 0,3% van de patiënten.

Een symptoomcomplex van hoest, bronchospasmen en eosinofilie is gezien bij twee patiënten die behandeld werden met fosinopril.

#### Pediatrische patiënten

De veiligheidsgegevens voor de pediatrische populatie 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 kinasewaarden 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](http://www.lareb.nl)).

## 4.9 Overdosering

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling bij een overdosering met Fosinopril. De verschijnselen, die geassocieerd worden met een overdosering met ACE-remmers kunnen hypotensie, circulatoir shock, verstoring van de elektrolyten, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, palpitations, bradycardie, duizeligheid, angst en hoesten zijn. Na inname van een overdosis dient de behandeling met fosinopril beëindigd te worden en dient de patiënt nauwlettend te worden gevolgd.

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). 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 convertend 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-di-peptidase 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.

#### Farmacodynamische effecten

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 ook de rubriek Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik).

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 de rubriek Dosering en wijze van gebruik).

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

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 ejectiefraction, 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 voor 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-intestinate 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<sub>max</sub>) direct evenredig waren met de fosinoprildosis.

De tijd totdat C<sub>max</sub> (T<sub>max</sub>) 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.

### Biotransformatie

In gezonde vrijwilligers en patiënten met nierinsufficiëntie wordt fosinopril snel en volledig gehydrolyseerd naar het actieve fosinopriilaat. Deze biologische omzetting vindt waarschijnlijk plaats in het maagdarmslijmvlies 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 fosinopriilaat, 20-30% als glucuronideconjugaat van fosinopriilaat en 1-5% als p-hydroxymetaboliet van fosinopriilaat.

65% van het in de urine uitgescheiden geneesmiddel werd in de vorm van fosinopriilaat uitgescheiden, 15% als het glucuronideconjugaat en ongeveer 20% als de p-hydroxymetaboliet. Omdat fosinopriilaat niet biologisch wordt omgezet na intraveneuze toediening, kan fosinopril in feite het substraat zijn voor de glucuronide- en p-hydroxymetabolieten.

In ratten is de p-hydroxymetaboliet van fosinopriilaat een even sterk werkzame ACE-remmer als fosinopriilaat.

Het glucuronide-derivaat heeft geen activiteit.

### Eliminatie

In gezonde vrijwilligers is de terminale halfwaardetijd van fosinopriilaat 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 fosinopriilaat 11,5 uur. Bij patiënten met hartfalen was de effectieve halfwaardetijd ongeveer 14 uur.

Fosinopriilaat 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 fosinopriilaat en de rest als p-hydroxyderivaat van fosinopriilaat) uitgescheiden.

In gezonde vrijwilligers was de totale klaring van i.v. toegediend fosinopriilaat 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 fosinoprialaat 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 fosinoprialaat niet noemenswaardig anders bij patiënten met milde tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 10 tot 80 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) t.o.v. terminale nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 10 ml /min/1,73 m<sup>2</sup>).

Fosinoprialaat is slecht dialyseerbaar. De klaring van fosinoprialaat 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).

#### Pediatrische 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<sub>max</sub>-waarden van fosinoprialaat (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 fosinoprialaat was 11-13 uur en gelijk bij alle faseonderzoeken.

### **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**

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

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Er zijn geen gegevens bekend over onverenigbaarheid.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgen bij bewaren**

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

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Fosinoprilnatrium Mylan 10 / 20 mg zijn verkrijgbaar in verschillende verpakking:

- blisterverpakking (Al/Al) met 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 of 100 tabletten;
- PP-tablettencontainer met PE-deksel, incl. droogmiddel met 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**

Mylan B.V.  
Krijgsman 20  
1186 DM Amstelveen

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

Fosinoprilnatrium Mylan 10 mg, tabletten in het register ingeschreven onder RVG 32261  
Fosinoprilnatrium Mylan 20 mg, tabletten in het register ingeschreven onder RVG 32262

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING 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 7: 25 juni 2021