

1.3.1.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fosinoprilnatrium Doc Generici 10 mg, tabletten
Fosinoprilnatrium Doc Generici 20 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 10 of 20 mg fosinoprilnatrium.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet Fosinoprilnatrium Doc Generici 10 mg bevat 87 mg lactose, watervrij.

Elke tablet Fosinoprilnatrium Doc Generici 20 mg bevat 174 mg lactose, watervrij.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

De tabletten van 10 mg zijn wit en capsulevormig met inkepingen. Op de ene kant staat de inscriptie 'APO' en op de andere kant 'FOS-10'.

De tabletten van 20 mg zijn wit en ovaalvormig. Op de ene kant staat de inscriptie 'APO' en op de andere kant 'FOS-20'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- behandeling van hypertensie.
- behandeling van symptomatisch hartfalen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Fosinoprilnatrium dient eenmaal daags oraal te worden ingenomen. Net als bij alle andere geneesmiddelen die eenmaal daags worden ingenomen, dient fosinoprilnatrium elke dag rond hetzelfde tijdstip te worden ingenomen. De absorptie van fosinoprilnatrium wordt niet beïnvloed door de inname van voedsel.

De dosering dient te worden afgestemd op het profiel van de patiënt en het effect op de bloeddruk (zie rubriek 4.4).

Hypertensie:

Fosinoprilnatrium kan als monotherapie worden gebruikt of in combinatie met andere groepen van antihypertensieve geneesmiddelen (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Patiënten met hypertensie die niet met diuretica worden behandeld:

Aanvangsdosering

De aanbevolen aanvangsdosering bedraagt eenmaal daags 10 mg. Bij patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteron-systeem (in het bijzonder renovasculaire hypertensie, zout en/of volumedepletie, cardiale decompensatie of ernstige hypertensie) kan een aanzienlijke daling van de bloeddruk optreden na inname van de aanvangsdosis. De aanvang van de behandeling dient onder medisch toezicht plaats te vinden.

Onderhoudsdosering

De gebruikelijke dagelijkse dosering is 10 mg tot maximaal 40 mg, toegediend als enkelvoudige dosis. De meest gebruikelijke dosering is 20 mg, toegediend als enkelvoudige dosis. Over het algemeen geldt dat als met een bepaalde dosis het gewenste therapeutische effect niet wordt bereikt

binnen een periode van 3 tot 4 weken, de dosis verder kan worden verhoogd.

Patiënten met hypertensie die gelijktijdig met diuretica worden behandeld:

Het optreden van symptomatische hypotensie is mogelijk na aanvang van een behandeling met fosinoprilnatrium. Patiënten die op dit moment met diuretica worden behandeld hebben hierop een verhoogd risico. Voorzichtigheid is daarom geboden, aangezien er bij deze patiënten sprake zou kunnen zijn van volume- en/of zoutdepletie. Indien mogelijk moet de behandeling met diuretica 2 tot 3 dagen vóór aanvang van de behandeling met fosinoprilnatrium worden gestaakt. In het geval van patiënten met hypertensie bij wie de behandeling met diuretica niet kan worden gestaakt, dient de aanvangsdosis fosinoprilnatrium 10 mg te bedragen. De nierfunctie en serumkalium dienen te worden gecontroleerd. De daaropvolgende dosering van fosinoprilnatrium moet worden bepaald op basis van het effect op de bloeddruk. Indien noodzakelijk mag de behandeling met diuretica worden hervat (zie rubriek 4.4 en 4.5). Als met de behandeling wordt aangevangen bij een patiënt die al diuretica gebruikt, wordt aangeraden de behandeling met fosinoprilnatrium gedurende enkele uren onder medisch toezicht te laten plaatsvinden totdat de bloeddruk is gestabiliseerd.

Hartfalen:

Bij patiënten met symptomatisch hartfalen dient fosinoprilnatrium te worden gebruikt als aanvullende behandeling op diuretica en, indien van toepassing, digitalis. De aanbevolen aanvangsdosis is 10 mg eenmaal daags. De behandeling dient onder nauwlettend medisch toezicht te worden gestart. Als de aanvangsdosis goed wordt verdragen, dient de dosis te worden verhoogd tot maximaal eenmaal daags 40 mg, afhankelijk van het klinisch effect. Het optreden van hypotensie na inname van de aanvangsdosis dient, nadat de hypotensie onder controle is gebracht, geen belemmering te zijn voor de voorzichtige verhoging van de dosis fosinoprilnatrium.

Indien mogelijk dienen bij patiënten met een verhoogd risico op symptomatische hypotensie (bijv. patiënten met zoutdepletie met of zonder hyponatriëmie, patiënten met hypovolemie of patiënten die een intensieve behandeling met diuretica hebben ondergaan) de risicoverhogende aandoeningen eerst te worden verholpen voordat er met de behandeling met fosinoprilnatrium wordt begonnen. Bij patiënten met een verhoogd risico kan de behandelend arts eventueel een aanvangsdosis van 5 mg voorschrijven om vast te stellen welke invloed het geneesmiddel heeft op het optreden van hypotensie. De dosis dient vervolgens te worden aangepast totdat de optimale respons is verkregen. De nierfunctie en serumkalium dienen te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Patiënten met nierinsufficiëntie:

De aanbevolen aanvangsdosis is 10 mg per dag. Voorzichtigheid is echter geboden, met name wanneer de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) minder dan 10 ml/min bedraagt.

Patiënten met een verminderde leverfunctie:

De aanbevolen aanvangsdosis is 10 mg per dag. Voorzichtigheid is echter geboden. Hoewel de hydrolysesnelheid mogelijk wordt verminderd, neemt de mate van hydrolyse niet merkbaar af bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Bij deze groep van patiënten zijn er aanwijzingen voor een afname van de klaring van fosinopriilaat via de lever, gepaard gaande met een toename van uitscheiding via de nieren.

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.

Dosering bij oudere patiënten:

Het is niet nodig de dosis te verlagen bij patiënten met een klinisch normale nier- en leverfunctie. Er zijn namelijk geen significante verschillen aangetoond in de farmacokinetische parameters of het antihypertensieve effect van fosinopriilaat in vergelijking met gebruik bij jongere patiënten.

Wijze van toediening

De tablet dient te worden doorgeslikt met voldoende vloeistof (bijv. één glas water).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere ACE-remmers of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem als gevolg van 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 Doc Generici met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met Fosinoprilnatrium Doc Generici 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 treedt zelden op bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie. Bij patiënten met hypertensie die fosinoprilnatrium gebruiken is de kans op het optreden van hypotensie groter als er sprake is van volumedepletie door bijvoorbeeld een behandeling met diuretica, een zoutarm dieet, dialyse, diarree of braken of van ernstige renine-afhankelijke hypertensie (zie rubriek 4.5 en 4.8). Symptomatische hypotensie is voorgekomen bij patiënten met hartfalen, al dan niet gepaard gaande met nierinsufficiëntie. De kans hierop is groter bij patiënten met ernstiger vormen van hartfalen, zoals blijkt uit het gebruik van hoge doses lisdiuretica, hyponatriëmie of een verminderde nierfunctie. Patiënten met een verhoogd risico op symptomatische hypotensie dienen bij de aanvang van de behandeling en het aanpassen van de dosering nauwlettend in de gaten te worden gehouden. Dit geldt ook voor patiënten met een ischemische hartziekte of een cerebrovasculaire aandoening bij wie een excessieve daling van de bloeddruk tot een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident zou kunnen leiden.

Indien er hypotensie optreedt, moet de patiënt op de rug worden gelegd en, indien nodig, dient er een infuus te worden aangelegd met een fysiologische zoutoplossing (0,9% natriumchloride, 9 mg/ml). Een tijdelijke 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 optreden bij gebruik van fosinoprilnatrium. Met dit effect wordt rekening gehouden en het vormt meestal geen reden om de behandeling te staken. Als de hypotensie symptomatisch wordt, kan het nodig zijn de dosis te verlagen of met het gebruik van fosinoprilnatrium te stoppen.

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)

Stenose van de aorta- en de mitralisklep / hypertrofische cardiomyopathie

Net als bij andere remmers van angiotensine-converterende enzymen (ACE-remmers) dient fosinoprilnatrium met voorzichtigheid te worden gegeven aan patiënten met een stenose van de mitralisklep en een obstructie van de uitstroom van de linker hartkamer, zoals een stenose van de aorta of hypertrofische cardiomyopathie.

Nierfunctiestoornissen

In het geval van een verminderde nierfunctie hoeft de aanvangsdosis van fosinoprilnatrium niet te worden aangepast. Regelmatige controle van kalium en creatinine is bij deze patiënten onderdeel van de standaard medische zorg.

Bij patiënten met hartfalen kan hypotensie na de start van de behandeling met ACE-remmers leiden tot verdere verslechtering van de nierfunctie. In deze gevallen is acuut nierfalen, meestal reversibel, gemeld.

Bij sommige patiënten met een bilaterale nierarteriestenose of een stenose van de arterie naar een enkele nier die behandeld zijn met ACE-remmers is een toename van ureum in het bloed en serumcreatinine, normaliter reversibel na het stopzetten van de behandeling, waargenomen. Dit is met name mogelijk bij patiënten met nierinsufficiëntie. Als er ook sprake is van renovasculaire hypertensie heeft de patiënt een verhoogde kans op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten dient onder nauwlettend medisch toezicht te worden begonnen met de behandeling. De aanvangsdosis dient laag te zijn en voorzichtig te worden verhoogd. Aangezien een behandeling met diuretica een risicoverhogende factor voor hypotensie en nierinsufficiëntie zou kunnen zijn, dient deze behandeling te worden gestaakt en de nierfunctie te worden gecontroleerd in de eerste weken van de behandeling met fosinoprilnatrium.

Bij sommige patiënten met hypertensie zonder een duidelijke pre-existente renale vasculaire ziekte is een toename van het ureum in het bloed en van serumcreatinine ontstaan. Meestal ging het hierbij om toenames van geringe en tijdelijke aard, met name wanneer fosinoprilnatrium gelijktijdig met een diureticum werd gegeven. De kans is groter dat dit het geval is bij patiënten met een pre-existente verminderde nierfunctie. Wellicht is het noodzakelijk de dosis te verlagen en/of de behandeling met het diureticum en/of het gebruik van een ACE-remmer te staken.

Proteïnurie

Bij patiënten met een pre-existente verminderde nierfunctie ontstaat in zeldzame gevallen proteïnurie. Als er sprake is van klinisch relevante proteïnurie (meer dan 1 g/dag) dient fosinopril alleen te worden gebruikt na een zeer kritische beoordeling van de voordelen en de risico's en de klinische en chemische laboratoriumparameters.

Overgevoeligheid/angio-oedeem

In zeldzame gevallen is angio-oedeem van het gezicht, de ledematen, de lippen, de tong, de glottis en/of het strottenhoofd gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met ACE-remmers, waaronder fosinoprilnatrium. Dit kan op elk moment tijdens de behandeling optreden. In dergelijke gevallen dient de behandeling met fosinoprilnatrium onmiddellijk te worden gestaakt en te worden vervangen door een geschikte behandeling. De patiënt dient zorgvuldig te worden gecontroleerd en pas te worden ontslagen wanneer het zeker is dat de symptomen volledig zijn verholpen. Zelfs in het geval dat er alleen sprake is van opzwellen van de tong, zonder ademhalingsproblemen, kan het noodzakelijk zijn de patiënt langdurig onder observatie te houden aangezien een behandeling met antihistaminica en corticosteroiden niet afdoende zou kunnen zijn.

In zeldzame gevallen zijn patiënten overleden als gevolg van een angio-oedeem dat in verband werd gebracht met oedeem van de larynx of tong. Patiënten met angio-oedeem van de tong, glottis of larynx ondervinden zeer waarschijnlijk een obstructie van de luchtwegen, met name diegenen die in het verleden een operatie aan de luchtwegen hebben ondergaan. In dergelijke gevallen dient er onmiddellijk een spoedbehandeling te worden gegeven. Deze behandeling kan bestaan uit het toedienen van adrenaline en/of het openhouden van de luchtwegen. De patiënt dient onder strikt medisch toezicht te staan totdat de symptomen volledig en blijvend zijn verholpen.

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

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

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 Doc Generici worden gestart. Behandeling met Fosinoprilnatrium Doc Generici 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.

Anafylactoïde reacties bij hemodialysepatiënten

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

Anafylactoïde reacties tijdens low-density-lipoproteïneafereze (LDL-afereze)

In zeldzame gevallen traden levensbedreigende anafylactoïde reacties op bij patiënten die werden behandeld met ACE-remmers tijdens LDL-afereze met dextraansulfaat. Deze reacties werden voorkomen door voorafgaand aan elke afereze de behandeling met een ACE-remmer tijdelijk te staken.

Desensibilisatie

Bij patiënten die gedurende een desensibilisatiebehandeling (bijv. met hymenopteravergif) ACE-remmers gebruikten, traden anafylactoïde reacties op. Bij sommige patiënten konden deze reacties worden voorkomen door de behandeling met ACE-remmers tijdelijk te staken, maar ze keerden terug nadat het geneesmiddel per ongeluk opnieuw was toegediend.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een verstoorde leverfunctie kunnen hoge plasmaconcentraties fosinopril voorkomen. In zeldzame gevallen is het gebruik van ACE-remmers in verband gebracht met een syndroom dat begint met cholesteriële geelzucht of hepatitis en zich ontwikkelt tot een zich snel uitbreidende necrose en (soms) leidt tot overlijden. Het mechanisme van dit syndroom is niet bekend. Patiënten die worden behandeld met fosinoprilnatrium en bij wie geelzucht of een duidelijke toename van het aantal leverenzymen optreedt, dienen te stoppen met het gebruik van fosinoprilnatrium en zij dienen een geschikte medische vervolgbehandeling te krijgen.

Neutropenie/agranulocytose

Bij patiënten die met ACE-remmers werden behandeld, zijn neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie gerapporteerd. Bij patiënten met een normale nierfunctie en geen andere complicaties treedt neutropenie zelden op. Neutropenie en agranulocytose zijn reversibel nadat het gebruik van de ACE-remmer is gestaakt. Fosinoprilnatrium dient met uiterste voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een collageen-vasculaire aandoening, patiënten die worden behandeld met immunosuppressiva, allapurinol of procaïnamide of bij wie sprake is van een combinatie van deze complicerende factoren, in het bijzonder in het geval van pre-existente nierinsufficiëntie. Sommige van deze patiënten ontwikkelden ernstige infecties, die in sommige gevallen niet op een intensieve antibioticabehandeling reageerden. Indien fosinoprilnatrium bij dergelijke patiënten wordt gebruikt, wordt aangeraden periodiek het aantal witte bloedcellen te controleren en patiënten dienen te worden geïnstrueerd elk teken van een infectie te melden.

Ras

Net als andere ACE-remmers zou fosinoprilnatrium minder effectief kunnen zijn voor het verlagen van de bloeddruk bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten. Een mogelijke oorzaak hiervoor is dat onder de negroïde populatie met hypertensie vaker sprake is van een lage reninespiegel.

Hoest

Hoest als gevolg van het gebruik van ACE-remmers is gerapporteerd. Kenmerkend is een niet-productieve, aanhoudende hoest die verdwijnt na het staken van de behandeling. Door een ACE-remmer veroorzaakte hoest dient te worden opgenomen in de differentieeldiagnose van hoest.

Operatie/anesthesie

Bij patiënten die een grote operatie ondergaan of anesthesie krijgen met middelen die hypotensie veroorzaken, kan fosinoprilnatrium de vorming van angiotensine II na een compensatoire vrijgave van

renine blokkeren. Als er hypotensie optreedt die aan dit mechanisme wordt toegeschreven, kan die worden gecorrigeerd door volumevergroting.

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).

Diabetespatiënten

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

Lithium

Het gecombineerde gebruik van lithium en fosinoprilnatrium wordt over het algemeen niet aangeraden (zie rubriek 4.5).

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

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

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

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Diuretica

Het antihypertensieve effect wordt gewoonlijk versterkt wanneer er een diureticum wordt toegevoegd aan de behandeling van een patiënt die met fosinoprilnatrium wordt behandeld.

Patiënten die reeds diuretica krijgen en met name degenen bij wie de diuretische behandeling onlangs werd ingesteld, kan een enkele keer een sterke bloeddrukdaling optreden na het toevoegen van fosinoprilnatrium. De kans op het optreden van symptomatische hypotensie bij het gebruik van fosinoprilnatrium kan worden verkleind door met het diureticum te stoppen alvorens een behandeling met fosinoprilnatrium te starten (zie rubriek 4.4 en 4.2).

Kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumbevattende zoutvervangers

Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met Fosinoprilnatrium Doc Generici 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 Doc Generici 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 Doc Generici 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 lithiumconcentraties in serum en toxiciteit gemeld. Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica kan het risico op lithiumtoxiciteit verhogen en de reeds verhoogde lithiumtoxiciteit met ACE-remmers versterken. Gelijktijdig gebruik van fosinoprilnatrium en lithium wordt niet aangeraden, maar indien de combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, dienen de lithiumwaarden zorgvuldig te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's), inclusief acetylsalicylzuur ≥ 3 g/dag

Chronische toediening van NSAID's kunnen de antihypertensieve werking van een ACE-remmer verlagen. NSAID's en ACE-remmers hebben een versterkend effect op de verhoging van het serumkalium en kunnen resulteren in een verslechtering van de nierfunctie. Deze effecten zijn gewoonlijk reversibel. Acuut nierfalen kan in zeldzame gevallen voorkomen, met name bij patiënten met een reeds verstoorde nierfunctie zoals ouderen en gedehydrateerde patiënten.

Overige antihypertensieve middelen

Gecombineerd gebruik met overige antihypertensieve middelen zoals bètablokkers, methyldopa, calciumantagonisten en diuretica kunnen de antihypertensieve werking versterken.

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

Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anesthetica

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

Sympathicomimetica

Sympathicomimetica kunnen de antihypertensieve werking van ACE-remmers verlagen.

Antidiabetica

Epidemiologisch onderzoek wijst erop dat gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetische geneesmiddelen (insulines, orale hypoglykemische middelen) de bloedsuikerverlagende werking kan versterken met het risico op hypoglykemie. De kans op het optreden van dit verschijnsel bleek groter tijdens de eerste weken van de gecombineerde behandeling en bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Acetylsalicylzuur, trombolytica, bètablokkers, nitraten

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

Immunosuppressiva, cytostatica, systemische corticosteroïden of procainamide, allopurinol

Gecombineerd gebruik van fosinoprilnatrium en immunosuppressiva en/of overige geneesmiddelen die leukopenie kunnen veroorzaken dient te worden vermeden.

Alcohol

Alcohol versterkt de hypotensieve werking van fosinoprilnatrium.

Antacida

Antacida (bijv. aluminiumhydroxide, magnesiumhydroxide, simeticon) kunnen de absorptie van fosinoprilnatrium verminderen. De middelen dienen daarom met een tussenpoos van ten minste 2 uur te worden toegediend.

Interacties in het laboratorium

Het gebruik van fosinoprilnatrium kan een foutief lage uitslag opleveren bij de bepaling van serumdigoxine door middel van de koolabsorptiemethode (Kit RIA Digi-Tab® voor digoxine). Het wordt aanbevolen de behandeling met fosinoprilnatrium enkele dagen uit te stellen voordat er schildklieronderzoeken worden uitgevoerd.

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).

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, oligohydramnïe, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie ook 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 ook rubriek 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

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 van het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht naar het effect van ACE-remmers op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. In verband met het mogelijke optreden van de bijwerking hypotensie en daarmee gepaard gaande duizeligheid dient er rekening te worden gehouden met een negatieve beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De frequentie van de bijwerkingen die hieronder worden opgesomd, is als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Onbekend (kan niet worden ingeschat aan de hand van de beschikbare gegevens)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: tijdelijke hemoglobineverlaging, afname van hematocriet

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

Zeer zelden: agranulocytose

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: verminderde eetlust, jicht, hyperkaliëmie

Psychische stoornissen

Soms: depressie, verwardheid

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: duizeligheid, hoofdpijn

Soms: cerebraal infarct, paresthesie, somnolentie, beroerte, flauwvallen, smaakstoornissen, tremor, slaapstoornis

Zelden: dysfasie, geheugenstoornissen, desoriëntatie

Oogaandoeningen

Soms: visusstoornissen

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: oorpijn, tinnitus, duizeligheid

Hartaandoeningen

Vaak: tachycardie

Soms: angina pectoris, myocardinfarct of cerebrovasculair accident, hartkloppingen, hartstilstand, ritmestoornissen, geleidingsstoornissen

Bloedvataandoeningen

Vaak: hypotensie, orthostatische hypotensie

Soms: hypertensie, shock, passagère ischemie

Zelden: opvliegers, bloedingen, perifere vaatziekten

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: hoest

Soms: dyspnoe, rhinitis, sinusitis, tracheobronchitis

Zelden: bronchospasme, neusbloeding, laryngitis/heesheid, pneumonie, pulmonaire congestie

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid, braken, diarree

Soms: constipatie, droge mond, flatulentie

Zelden: orale laesies, pancreatitis, opgezette tong, abdominale distentie, dysfagie

Zeer zelden: angio-oedeem in het darmkanaal, (sub)ileus

Lever- en galaandoeningen

Zelden: hepatitis

Zeer zelden: leverinsufficiëntie

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: huiduitslag, angio-oedeem, dermatitis

Soms: hyperhidrose, pruritus, urticaria

Zelden: ecchymose

Er is een symptomencomplex gerapporteerd dat uit één of meer van de volgende verschijnselen kan bestaan: koorts, vasculitis, myalgie, artralgie/artritis, een positieve test op antinucleaire antilichamen (ANA), verhoogde bezinkingssnelheid van de rode bloedcellen (ESR), eosinofilie en leukocytose, huiduitslag, fotosensibiliteit of andere dermatologische verschijnselen.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms: myalgie

Zelden: artritis

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: nierinsufficiëntie, proteïnurie

Zelden: prostaataandoeningen

Zeer zelden: acuut nierfalen

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: seksuele disfunctie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: pijn op de borst (niet-cardiaal), zwakte

Soms: koorts, perifere oedeem, plotseling overlijden, thoracale pijn

Zelden: zwakte in een ledemaat

Onderzoeken

Vaak: stijging van alkalische fosfatase, stijging van bilirubine, stijging van LDH, stijging van transaminasen

Soms: gewichtstoename, verhoging van ureum in het bloed, verhoging van serumcreatinine, hyperkaliëmie

Zelden: lichte stijging van hemoglobline, hyponatriëmie

Bij de klinische onderzoeken die met fosinopril werden uitgevoerd, werd er geen verschil vastgesteld in de incidentie van bijwerkingen tussen oudere (ouder dan 65 jaar) en jongere 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 kinase-waarden (van voorbijgaande aard zonder klinische symptomen) in dit onderzoek zijn anders dan die bij volwassenen. De lange termijn effecten van fosinopril op de groei, 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:

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over een overdosering bij mensen.

Symptomen

De verschijnselen die worden geassocieerd met overdosering van ACE-remmers kunnen hypotensie, circulatoire shock, verstoring van de elektrolyten, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, hartkloppingen, bradycardie, duizeligheid, angst en hoesten zijn.

Behandeling

De aanbevolen behandeling van overdosering is het toedienen van een normale zoutoplossing via intraveneuze infusie. Na inname van een overdosering dient de patiënt onder nauwlettend medisch toezicht te blijven, bij voorkeur op de intensive care. Serumelektrolyten en creatinine dienen regelmatig te worden gecontroleerd. De behandeling is afhankelijk van de aard en ernst van de symptomen. Indien de overdosering kort geleden heeft plaatsgevonden, moeten binnen 30 minuten na inname maatregelen worden genomen om absorptie te voorkomen en de verwijdering van fosinopril te versnellen (bijv. maagspoeling, toediening van absorberende middelen en natriumsulfaat). Indien hypotensie optreedt, dient de patiënt in de shockpositie te worden gelegd en dienen zout en volumevergrotenende middelen snel te worden toegediend. Toediening van angiotensine II dient in overweging te worden genomen. Bradycardie en omvangrijke vagale reacties dienen te worden behandeld door toediening van atropine. Het gebruik van een pacemaker kan worden overwogen ter behandeling van refractaire bradycardie. Fosinopriilaat kan moeilijk uit het lichaam worden verwijderd via dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ACE-remmers

ATC-code: C09 AA 09

Werkingsmechanisme

Fosinoprilnatrium is de prodrug (ester) van de langwerkende ACE-remmer fosinopriilaat. Fosinopril wordt na orale toediening snel en volledig omgezet in het actieve fosinopriilaat. Fosinoprilnatrium bevat een fosfinylgroep die in staat is zich te binden aan het actieve deel van het peptidyl-dipeptidase-enzym dat angiotensine kan converteren. Op die manier voorkomt het de omzetting van het decapeptide angiotensine I in het octapeptide angiotensine II. De daaropvolgende verlaging van angiotensine II-concentraties resulteert in vasoconstrictie en een afname van aldosteronsecretie. Dit kan leiden tot een lichte stijging van serumkalium en een verlies aan natrium en vocht. Normaliter treden er geen veranderingen op in de doorbloeding van de nieren of de glomerulaire filtratiesnelheid. ACE-remming voorkomt tevens de afbraak van bradykinine, een stof met sterke vaatverwijdende eigenschappen, wat bijdraagt aan de antihypertensieve werking. Fosinoprilnatrium heeft een therapeutische werking bij patiënten met hypertensie en een lage reninespiegel.

Bij patiënten met hartfalen wordt aangenomen dat de positieve effecten van fosinoprilnatrium vooral te danken zijn aan de onderdrukking van het renine-angiotensine-aldosteron-systeem; ACE-remming zorgt voor een vermindering van de voor- en nabelasting.

Farmacodynamische effecten

Toediening van fosinoprilnatrium aan patiënten met hypertensie resulteert in een verlaging van de bloeddruk in liggende en staande positie zonder significante verhoging van de hartslag. In het geval van hypertensie verlaagt fosinoprilnatrium de bloeddruk binnen één uur na toediening; het maximale effect wordt binnen 3 tot 6 uur bereikt. Wanneer de gebruikelijke dagelijkse dosis wordt toegediend, houdt de antihypertensieve werking 24 uur aan. Bij sommige patiënten die worden behandeld met lagere doseringen kan de werking zijn verminderd aan het eind van het doseringsinterval. Orthostatische effecten en tachycardie zijn zeldzaam, maar kunnen optreden bij patiënten met zoutdepletie of hypovolemie (zie rubriek 4.4). Bij sommige patiënten kan het 3 tot 4 weken duren voordat de bloeddruk optimaal is verlaagd. Fosinoprilnatrium en thiazide-diuretica versterken elkaars werking.

Bij patiënten met hartfalen verbetert fosinoprilnatrium de symptomen en het uithoudingsvermogen en verlaagt het de intensiteit en frequentie van ziekenhuisopnames als gevolg van hartproblemen. Uit een studie onder 8 patiënten met cirrose bleek dat toediening van 20 mg fosinopril per dag gedurende één maand geen invloed had op de lever- (alaninetransferase, gamma-glutamyl-transpeptidase, bepalingen van galactoseklaring en antipyrineklaring) of nierfunctie.

Pediatrische patiënten

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 bedraagt de absorptie van fosinopril gemiddeld 30 tot 40%. De absorptie van fosinopril wordt niet beïnvloed door de aanwezigheid van voedsel in het maag-darmkanaal, maar de absorptiesnelheid zou kunnen afnemen. Fosinopril wordt snel en volledig gehydrolyseerd tot actief fosinoprialaat in het maag-darmslijmvlies en de lever.

C_{max} wordt onafhankelijk van de dosis binnen ongeveer 3 uur bereikt en is consistent met de maximale remming van het pressor-effect van angiotensine I 3 tot 6 uur na toediening. Na toediening van meervoudige of enkelvoudige doses zijn de farmacokinetische parameters (C_{max} , AUC) recht evenredig met de toegediende dosis fosinopril.

Distributie

Fosinoprialaat is sterk aan eiwit gebonden (> 95%), heeft een relatief laag verdelingsvolume en bindt in zeer geringe mate aan cellulaire bloedcomponenten.

Metabolisme

Een uur na orale toediening van fosinoprielnatrium blijft minder dan 1% fosinopril in plasma onveranderd; 75% is aanwezig als actief fosinoprialaat, 15-20% als het glucuronideconjugaat van fosinoprialaat (inactief) en de rest (~ 5%) als de 4-hydroxymetabooliet van fosinoprialaat (actief).

Excretie

Na intraveneuze toediening wordt fosinopril zowel via de lever als de nieren uitgescheiden. Bij hypertensieve patiënten met een normale nier- en leverfunctie, die herhaalde doses fosinopril kregen, bedroeg de halfwaardetijd voor accumulatie van fosinoprialaat gemiddeld 11,5 uur. Bij patiënten met

hartfalen bedroeg de effectieve halfwaardetijd 14 uur. Fosinopril wordt zowel via de lever als de nieren uitgescheiden.

Speciale groepen van patiënten

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 80 ml/min/1,73 m²) ligt de totale klaring van fosinopriilaat ongeveer 50% lager dan bij patiënten met een normale nierfunctie, terwijl er geen significante veranderingen optreden in absorptie, biobeschikbaarheid en de eiwitbinding in plasma. De klaring van fosinopriilaat is niet afhankelijk van de ernst van de nierinsufficiëntie; de verminderde excretie via de nieren wordt gecompenseerd door de toegenomen hepatobiliaire excretie. Een lichte toename van AUC-waarden (minder dan een verdubbeling van de normale waarden) is waargenomen bij patiënten met verschillende mate van nierinsufficiëntie, inclusief terminale nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 10 ml/min/1,73 m²).

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met leverinsufficiëntie (als gevolg van alcoholisme of biliaire cirrose) is de hydrolyse van fosinoprilnatrium niet significant verminderd, hoewel de hydrolysesnelheid wel verlaagd kan zijn. De totale fosinopriilaatklaring ligt bijna 50% lager dan de klaring die is waargenomen bij patiënten met een normale leverfunctie.

Pediatrische patiënten

Er zijn beperkte farmacokinetisch 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 worden aangetoond.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische veiligheidsgegevens gebaseerd op conventionele studies naar algemene farmacologie, toxiciteit bij herhaalde toediening, genotoxiciteit en carcinogene potentie wijzen geen speciaal risico voor mensen uit. Van ACE-remmers, als een klasse op zich, is aangetoond dat ze bijwerkingen hebben op de late foetale ontwikkeling, resulterend in foetale dood en congenitale afwijkingen, vooral met betrekking tot de schedel. Foetotoxiciteit, intra-uteriene groeiachterstand en patent ductus arteriosus zijn eveneens gemeld. Deze ontwikkelingsafwijkingen worden waarschijnlijk deels veroorzaakt door de directe werking van ACE-remmers op het foetale renine-angiotensine-systeem en deels door ischemie als gevolg van maternale hypotensie en vermindering van de foetale-placentaire bloedcirculatie en de afgifte van zuurstof en voedsel aan de foetus.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose, watervrij
Crospovidon type A (E1202)
Zinkstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

10 mg: 3 jaar
20 mg: 4 jaar

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

De tabletten worden verpakt in aluminium-aluminium blisterverpakkingen van 14 en 28 tabletten.

Niet alle verpakkingsgrootten zijn in de handel.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

DOC Generici S.r.l.

Via Turati 40

20121 Milaan

Italië

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

RVG 34873 Fosinoprilnatrium Doc Generici 10 mg, tabletten

RVG 34874 Fosinoprilnatrium Doc Generici 20 mg, tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 maart 2007

Datum van laatste verlenging: 31 maart 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 5 mei 2022