

Fosino-TEVA® 10 mg/20 mg Tabletten

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Fosino-TEVA® 10 mg Tabletten

Fosino-TEVA® 20 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 10 mg Fosinopril-Natrium.

Jede Tablette enthält 20 mg Fosinopril-Natrium.

Fosino-Teva® 10 mg Tabletten

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 146,2 mg Lactose.

Fosino-Teva® 20 mg Tabletten

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 136,2 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Fosino-Teva® 10 mg Tabletten

Weiß bis cremefarbene, runde Tablette mit beidseitiger Bruchkerbe und der Prägung „F“ und „10“ auf jeder Seite der Bruchrille auf einer Seite der Tablette.

Die Tablette kann in zwei gleiche Dosen geteilt werden.

Fosino-Teva® 20 mg Tabletten

Weiß bis cremefarbene, kapselförmige Tablette mit der Prägung „93“ auf der einen Seite der Tablette und „7223“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypertonie

Behandlung der Hypertonie

Herzinsuffizienz

Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis sollte individuell nach dem Patientenprofil und dem Ansprechen des Blutdrucks auf die Therapie festgelegt werden (siehe unter Abschnitt 4.4).

Fosino-Teva® 20 mg Tabletten

Die Tabletten sollten nicht geteilt werden. Es stehen Tabletten mit geringerem Wirkstoffgehalt zur Verfügung.

Hypertonie

Fosinopril-Natrium kann als Monotherapie oder in Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Patienten mit Hypertonie, die nicht gleichzeitig mit Diuretika behandelt werden:

Anfangsdosis

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg einmal täglich. Bei Patienten mit stark aktiviertem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (insbesondere mit renovaskulärer

Hypertonie, Salz- und/oder Volumenmangel, kardialer Dekompensation oder schwerer Hypertonie) kann es nach der Anfangsdosis zu einem übermäßigen Blutdruckabfall kommen. Der Beginn der Therapie sollte ärztlich überwacht werden.

Erhaltungsdosis

Die Erhaltungsdosis beträgt in der Regel 10 mg bis zu maximal 40 mg pro Tag und wird als Einmaldosis angewendet. Falls der gewünschte therapeutische Effekt mit einer bestimmten Dosis nicht innerhalb von 3 bis 4 Wochen eintritt, kann die Dosis weiter gesteigert werden.

Patienten mit Hypertonie, die gleichzeitig mit Diuretika behandelt werden:

Nach Einleitung der Therapie mit Fosinopril-Natrium kann es zu symptomatischer Hypotonie kommen. Bei Patienten, die bereits Diuretika erhalten, ist dies am wahrscheinlichsten. Deshalb ist Vorsicht geboten, da bei diesen Patienten ein Salz- und/oder Volumenmangel bestehen kann. Das Diuretikum sollte möglichst 2 bis 3 Tage vor Beginn der Therapie mit Fosinopril-Natrium abgesetzt werden. Bei Patienten mit Hypertonie, bei denen das Diuretikum nicht abgesetzt werden kann, sollte die Therapie mit Fosinopril-Natrium mit einer Dosis von 10 mg eingeleitet werden. Die Nierenfunktion und der Kalium-Serumspiegel sollten überwacht werden. Die nachfolgende Dosierung von Fosinopril-Natrium sollte in Abhängigkeit zur Reaktion des Blutdrucks auf die Therapie angepasst werden. Die Diuretika-Therapie kann erforderlichenfalls wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Erfolgt die Einleitung der Behandlung bei einem Patienten, der bereits Diuretika einnimmt, wird empfohlen, den Patienten zu Beginn der Behandlung mit Fosinopril-Natrium einige Stunden bis zur Stabilisierung des Blutdrucks ärztlich zu überwachen.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz sollte Fosinopril-Natrium als Zusatztherapie zu Diuretika und gegebenenfalls zu Digitalis angewendet werden. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg einmal täglich und muss zu Beginn unter engmaschiger ärztlicher Überwachung angewendet werden.

Wird die Anfangsdosis gut vertragen, sollte die Dosis daraufhin in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen des Patienten bis zu einer Dosis von einmal täglich 40 mg schrittweise erhöht werden. Das Auftreten einer Hypotonie nach der Anfangsdosis schließt eine vorsichtige Dosissteigerung von Fosinopril-Natrium – im Anschluss an eine erfolgreiche Behandlung der Hypotonie – nicht aus.

Bei Hochrisikopatienten für symptomatische Hypotonie, z. B. Patienten mit Salz- und/oder ohne Hyponatriämie, Patienten mit Hypovolämie oder Patienten, die eine massive Diuretika-Therapie erhalten haben, sollten diese Bedingungen möglichst vor Anwendung der Therapie mit Fosinopril-Natrium korrigiert werden. Die Nierenfunktion und der Kalium-Serumspiegel sollten überwacht werden (siehe unter Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eine Anfangsdosis von 10 mg pro Tag wird empfohlen. Vorsicht ist jedoch besonders bei einer GFR unter 10 ml/min geboten.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Eine Anfangsdosis von 10 mg pro Tag wird empfohlen, wobei jedoch Vorsicht geboten ist. Obwohl sich die Hydrolysegeschwindigkeit verlangsamen kann, wird der Hydrolysegrad bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion jedoch nicht nennenswert reduziert. Diese Patientengruppe zeigt eine reduzierte hepatische Clearance von Fosinoprilat bei kompensatorischem Anstieg der renalen Exkretion.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen.

Es liegen begrenzte klinische Daten für die Anwendung von Fosinopril bei hypertensiven Kindern ab 6 Jahren vor (siehe Abschnitte 5.1, 5.2 und 4.8). Für keine Altersklasse konnte eine optimale Dosierung bestimmt werden. Für Kinder unter 50 kg Körpergewicht gibt es keine geeignete Dosisstärke.

Ältere Patienten

Bei Patienten mit klinisch normaler Nieren- und Leberfunktion ist keine Dosisreduktion erforderlich, da im Vergleich zu jüngeren Probanden keine signifikanten Unterschiede der pharmakokinetischen Parameter oder der blutdrucksenkenden Wirkung von Fosinoprilat festgestellt wurden.

Art der Anwendung

Fosinopril-Natrium sollte als tägliche Einmaldosis eingenommen werden. Wie alle anderen Arzneimittel, die einmal täglich angewendet werden, sollte es jeden Tag etwa zur selben Zeit eingenommen werden. Die Resorption von Fosinopril-Natrium wird durch Nahrung nicht beeinträchtigt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen anderen ACE (Angiotensin-Converting-Enzym)-Hemmer oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Angioneurotisches Ödem in Zusammenhang mit einer früheren Behandlung mit einem ACE-Hemmer in der Vorgeschichte
- Erbliches oder idiopathisches angioneurotisches Ödem
- 2. und 3. Trimenon der Schwangerschaft (siehe unter Abschnitt 4.4 und 4.6)
- Die gleichzeitige Anwendung von [Produktname] mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Symptomatische Hypotonie

Symptomatische Hypotonie tritt selten bei Patienten mit unkomplizierter Verlaufsform der Hypertonie auf. Bei Patienten mit Hypertonie, die Fosinopril-Natrium erhalten, tritt eine Hypotonie eher auf, wenn der Patient

Fosino-TEVA® 10 mg/20 mg Tabletten

TEVA

an Volumenmangel wie z. B. unter diuretischer Therapie, bei salzarter Kost, nach Dialyse, bei Durchfall oder Erbrechen oder schwerer reninabhängiger Hypertonie leidet (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit oder ohne assoziierten Niereninsuffizienz wurde symptomatische Hypotonie beobachtet. Diese tritt vorwiegend bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz auf, die ihren Ausdruck in der Anwendung hoher Dosen Schleifendiuretika, Hyponatriämie oder funktioneller Niereninsuffizienz findet. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für symptomatische Hypotonie sollte der Beginn der Therapie und die Dosisanpassung engmaschig überwacht werden. Dies gilt auch für Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder zerebrovaskulären Erkrankungen, bei denen ein übermäßiger Blutdruckabfall einen Myokardinfarkt oder zerebrovaskulären Insult verursachen könnte.

Falls es zu einer Hypotonie kommt, sollte der Patient in Rückenlage gebracht werden und erforderlichenfalls eine intravenöse Infusion mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) erhalten. Eine vorübergehende hypotone Reaktion ist keine Gegenanzeige für weitere Dosen, die in der Regel ohne Schwierigkeit gegeben werden können, sobald der Blutdruck nach Volumenersatz wieder gestiegen ist.

Bei einigen Herzinsuffizienz-Patienten, die einen normalen oder niedrigen Blutdruck haben, kann es unter Fosinopril-Natrium zu einer zusätzlichen Senkung des systemischen Blutdrucks kommen. Dieser Effekt ist zu erwarten und in der Regel kein Grund, die Behandlung abzubrechen. Falls diese Hypotonie symptomatisch wird, kann eine Dosisreduktion oder das Absetzen von Fosinopril-Natrium erforderlich sein.

Aorten- und Mitralklappenstenose/Hypertrophe Kardiomyopathie

Wie andere ACE (Angiotensin-Converting-Enzym)-Hemmer sollte Fosinopril-Natrium bei Patienten mit Mitralklappenstenose und Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes, wie Aortenstenose oder hypertrophe Kardiomyopathie, mit Vorsicht angewendet werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Anfangsdosis von Fosinopril-Natrium erforderlich. Die routinemäßige Kalium- und Kreatininüberwachung ist Bestandteil der normalen ärztlichen Praxis für diese Patienten.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann die nach Einleitung der Therapie mit ACE-Hemmern möglicherweise auftretende Hypotonie zu einer weiteren Einschränkung der Nierenfunktion führen. Über akutes in der Regel reversibles Nierenversagen wurde in dieser Situation berichtet.

Bei einigen Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose oder einseitiger Nierenarterienstenose bei Einzelniere, die mit ACE-Hemmern behandelt wurden, zeigten sich erhöhte Harnstoff- und Kreatininwerte im Blut, die nach Absetzen der Therapie in der Regel reversibel waren. Dies kann insbesondere bei Patienten mit eingeschränk-

ter Nierenfunktion auftreten. Wenn ebenfalls renovaskuläre Hypertonie vorliegt, besteht ein erhöhtes Risiko für schwere Hypotonie und Niereninsuffizienz. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung unter engmaschiger ärztlicher Überwachung mit niedrigen Dosen und vorsichtiger Doseinstellung begonnen werden. Da eine Diuretika-Therapie zu diesen Reaktionen beitragen kann, sollte das Diuretikum abgesetzt und die Nierenfunktion während der ersten Wochen der Therapie mit Fosinopril-Natrium überwacht werden.

Bei einigen hypertensiven Patienten ohne ersichtliche vorbestehende renale Gefäßkrankheit kam es zu einem Anstieg der Harnstoff- und Kreatininwerte im Blut, die gewöhnlich geringfügig und vorübergehend waren und besonders dann auftraten, wenn Fosinopril-Natrium gleichzeitig mit einem Diuretikum angewendet wurde. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in der Vorgeschichte kann es eher zu einer solchen Reaktion kommen. Eine Verringerung der Dosis und/oder das Absetzen des Diuretikums und/oder des ACE-Hemmers können erforderlich sein.

Proteinurie

Bei Patienten mit einer vorher bestehenden Nierenfunktionseinschränkung kann es in seltenen Fällen zur Proteinurie kommen. Bei klinisch signifikanter Proteinurie (mehr als 1 g/Tag) sollte Fosinopril nur nach sehr kritischer Nutzen-Risiko-Abwägung und unter regelmäßiger Kontrolle der klinischen und laborchemischen Parameter angewendet werden.

Überempfindlichkeit/Angioödem

Über ein Angioödem des Gesichts, der Extremitäten, der Lippen, der Zunge, der Glottis und/oder des Larynx wurde bei Patienten, die mit ACE-Hemmern einschließlich Fosinopril-Natrium behandelt wurden, selten berichtet. Ein Angioödem kann zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung auftreten. In solchen Fällen muss Fosinopril-Natrium sofort abgesetzt und eine geeignete Behandlung sowie Überwachung eingeleitet werden, um eine vollständige Rückbildung der Symptome vor der Entlassung des Patienten zu gewährleisten.

Selbst in den Fällen, wo es nur zur Anschwellung der Zunge ohne Atembeschwerden kommt, kann eine längere Beobachtung der Patienten erforderlich sein, da die Behandlung mit Antihistaminika und Kortikosteroiden unter Umständen nicht ausreichend ist.

Sehr selten wurde über Todesfälle aufgrund von Angioödem berichtet, die mit Larynx- oder Zungenödemen assoziiert waren. Bei Patienten mit Zungen-, Glottis- oder Larynxbeteiligung ist eine Obstruktion der Atemwege wahrscheinlich, insbesondere bei Patienten mit chirurgischen Eingriffen an den Atemwegen in der Anamnese. In solchen Fällen muss unverzüglich eine Notfalltherapie eingeleitet werden. Diese kann die Anwendung von Adrenalin und/oder Maßnahmen zum Freihalten der Atemwege beinhalten. Der Patient sollte bis zum vollständigen und anhaltenden Rückgang der Symptome ärztlich engmaschig überwacht werden.

ACE-Hemmer verursachen bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe eine höhere Rate von Angioödem als bei Patienten nicht-schwarzer Hautfarbe.

Patienten mit bekanntem Angioödem in der Vorgeschichte, das nicht mit einer ACE-Hemmer-Therapie im Zusammenhang stand, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko, nach Einnahme eines ACE-Hemmers ein Angioödem zu entwickeln (siehe Abschnitt 4.3).

Anaphylaktoide Reaktionen bei Hämodialyse-Patienten

Anaphylaktoide Reaktionen wurden bei Patienten, die mit High-flux-Membranen (z. B. AN 69) dialysiert und gleichzeitig mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden, berichtet. Bei diesen Patienten sollte die Verwendung eines anderen Membrantyps zur Dialyse oder eines anderen blutdrucksenkenden Arzneimittels in Erwägung gezogen werden.

Anaphylaktoide Reaktionen während einer LDL-Apherese (Low-density-Lipoprotein-Apherese)

Bei Patienten, die während einer LDL-Apherese mit Dextransulfat ACE-Hemmer erhalten, sind in seltenen Fällen lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen aufgetreten. Diese Reaktionen wurden durch das vorübergehende Absetzen der ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Apherese vermieden.

Desensibilisierung

Bei Patienten, die ACE-Hemmer während einer Desensibilisierungstherapie (z. B. gegen Insektengift) erhalten, können anhaltende anaphylaktoide Reaktionen auftreten. Bei denselben Patienten werden diese Reaktionen bei vorübergehendem Absetzen der ACE-Hemmer vermieden, traten aber bei versehentlich erneuter Anwendung des Arzneimittels wieder auf.

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion könnte es zu hohen Fosinoprilkonzentrationen im Plasma kommen. Sehr selten waren ACE-Hemmer mit einem Syndrom assoziiert, das mit cholestatischem Ikterus oder Hepatitis beginnt und sich zu fulminanter Nekrose und (manchmal) bis zum Tod verschlimmert. Der Mechanismus dieses Syndroms konnte bisher nicht geklärt werden. Patienten, die Fosinopril-Natrium erhalten und bei denen es zum Ikterus oder zu deutlichen Anstiegen der Leberenzyme kommt, sollten Fosinopril-Natrium absetzen und eine geeignete Anschlussbehandlung erhalten.

Neutropenie/Agranulozytose

Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie wurden bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne andere komplizierende Faktoren tritt Neutropenie selten auf. Neutropenie und Agranulozytose sind nach Absetzen des ACE-Hemmers reversibel. Fosinopril-Natrium sollte mit äußerster Vorsicht bei Patienten mit Gefäßkollagenosen, bei immunsuppressiver Therapie, bei Behandlung mit Allopurinol oder Procainamid oder bei einer Kombination dieser komplizierenden Faktoren angewendet werden. Dies gilt insbesondere bei vorbestehender Nierenfunktions-

Fosino-TEVA® 10 mg/20 mg Tabletten

einschränkung. Einige dieser Patienten entwickelten schwere Infektionen, die in einigen Fällen nicht auf intensive Antibiotikatherapie ansprachen. Falls Fosinopril-Natrium bei diesen Patienten angewendet wird, wird empfohlen, die Zahl der weißen Blutkörperchen periodisch zu überwachen und die Patienten anzuhalten, jedes Zeichen einer Infektion zu berichten.

Ethnische Unterschiede

Wie andere ACE-Hemmer kann auch Fosinopril-Natrium bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe eine geringere Wirksamkeit als bei Patienten nicht-schwarzer Hautfarbe haben. Das ist möglicherweise auf eine höhere Prävalenz eines niedrigen Reninstatus bei der schwarzen hypertensiven Population zurückzuführen.

Husten

Während der Behandlung mit ACE-Hemmern wurde über Husten berichtet. Charakteristischerweise ist der Husten nicht produktiv, persistierend und verschwindet nach Absetzen der Therapie wieder. Der durch ACE-Hemmer ausgelöste Husten sollte bei der Differentialdiagnose des Hustens berücksichtigt werden.

Operationen/Narkose

Bei Patienten, die sich einem größeren chirurgischen Eingriff unterziehen oder eine Narkose mit blutdrucksenkenden wirkenden Anästhetika bekommen, kann Fosinopril-Natrium die Bildung von Angiotensin II infolge kompensatorischer Renin-Freisetzung hemmen. Ein daraus resultierender Blutdruckabfall kann durch Volumensubstitution ausgeglichen werden.

Hyperkaliämie

Bei einigen Patienten, die ACE-Hemmer, einschließlich Fosinopril-Natrium erhielten, wurde ein Anstieg der Serum-Kalium-Spiegel beobachtet. Zu den Risikopatienten für die Entwicklung von Hyperkaliämie gehören Patienten mit Niereninsuffizienz, Patienten mit Diabetes mellitus, Patienten, die gleichzeitig kaliumsparende Diuretika, Arzneimittel zur Kaliumergänzung oder kaliumhaltige Salzersatzmittel erhalten, oder Patienten, die andere, mit einem Anstieg der Serum-Kalium-Spiegel assoziierte Arzneimittel (z.B. Heparin) anwenden. Scheint die gleichzeitige Gabe der oben genannten Arzneimittel dennoch angezeigt, wird eine regelmäßige Überwachung der Serum-Kalium-Konzentration empfohlen (siehe unter Abschnitt 4.5).

Diabetiker

Bei Diabetikern, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, sollte während des ersten Behandlungsmonats mit einem ACE-Hemmer eine engmaschige Blutzuckerkontrolle durchgeführt werden (siehe unter Abschnitt 4.5).

Lithium

Die Kombination von Lithium und Fosinopril-Natrium wird im Allgemeinen nicht empfohlen (siehe unter Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit ACE-Hemmern sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil

für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit ACE-Hemmern ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit seltenen hereditären Stoffwechselerkrankungen, wie Galactoseintoleranz, Lapp-Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Diuretika

Wird die Therapie eines Patienten, der Fosinopril-Natrium erhält, durch die Gabe eines Diuretikums ergänzt, kommt es gewöhnlich zu einer Verstärkung des blutdrucksenkenden Effekts.

Bei Patienten mit bereits bestehender Diuretika-Behandlung, insbesondere solchen, bei denen die Diuretika-Therapie erst vor kurzem eingeleitet wurde, kann es gelegentlich zu einem übermäßigen Blutdruckabfall kommen, wenn Fosinopril-Natrium zusätzlich angewendet wird. Die Möglichkeit symptomatischer Hypotonie unter Fosinopril-Natrium kann durch Absetzen des Diuretikums vor Einleitung der Behandlung mit Fosinopril-Natrium reduziert werden (siehe unter Abschnitt 4.4).

Arzneimittel zur Kaliumergänzung, kaliumsparende Diuretika, kaliumhaltige Salzersatzmittel und andere Arzneimittel, die mit Anstiegen der Serum-Kalium-Konzentration (z.B. Heparin) assoziiert sind (siehe unter Abschnitt 4.4 „Hyperkaliämie“)

Obwohl in klinischen Prüfungen die Serum-Kalium-Konzentration zwar innerhalb der normalen Grenzen blieb, trat bei einigen Patienten eine Hyperkaliämie auf. Zu Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hyperkaliämie gehören Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus und die gleichzeitige Anwendung

von kaliumsparenden Diuretika (z.B. Spiro-nolacton, Triamteren oder Amilorid), Arzneimitteln zur Kaliumergänzung, kaliumhaltige Salzersatzmitteln oder anderen Arzneimitteln, die mit Anstiegen der Serum-Kalium-Konzentration (z.B. Heparin) assoziiert sind. Die Anwendung der vorstehend genannten Arzneimittel, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, kann zu einem signifikanten Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration führen.

Wird Fosinopril-Natrium mit einem Diuretikum, das Kaliumverlust induziert, angewendet, kann eine Diuretika-induzierte Hypokaliämie vermindert sein.

Lithium

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium und ACE-Hemmern wurden reversible Anstiege der Serum-Lithiumspiegel und der Lithium-Toxizität berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Thiazid-Diuretika kann das Risiko der Lithiumtoxizität erhöhen und die bei ACE-Hemmern bereits erhöhte Lithiumtoxizität verstärken. Die Anwendung von Fosinopril-Natrium mit Lithium wird nicht empfohlen, falls sich aber die Kombination als notwendig erweist, sollten die Serum-Lithiumspiegel sorgfältig überwacht werden (siehe unter Abschnitt 4.4).

Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAR), einschließlich Acetylsalicylsäure ≥ 3 g/Tag

Die chronische Anwendung von NSAR kann den blutdrucksenkenden Effekt eines ACE-Hemmers vermindern. NSAR und ACE-Hemmer üben einen additiven Effekt hinsichtlich eines Anstiegs des Serum-Kaliums aus und können zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Diese Effekte sind gewöhnlich reversibel. In seltenen Fällen kann akutes Nierenversagen auftreten, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, wie z.B. bei älteren oder dehydrierten Personen.

Andere Antihypertonika

Die Kombination mit anderen Antihypertonika wie Betarezeptorenblockern, Methyl-dopa, Kalziumantagonisten und Diuretika kann die blutdrucksenkende Wirkung verstärken. Die gleichzeitige Anwendung mit Glyceroltrinitrat und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatoren kann den Blutdruck weiter senken.

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Trizyklische Antidepressiva/Antipsychotika/Anästhetika

Die gleichzeitige Anwendung bestimmter Anästhetika, trizyklischer Antidepressiva und Antipsychotika mit ACE-Hemmern kann zu einem weiteren Abfall des Blutdrucks führen (siehe unter Abschnitt 4.4).

Fosino-TEVA® 10 mg/20 mg Tabletten

TEVA

Sympathomimetika

Sympathomimetika können die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern vermindern.

Antidiabetika

Epidemiologische Studien lassen darauf schließen, dass die gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und Antidiabetika (Insuline, orale Antidiabetika) eine Verstärkung des blutzuckersenkenden Effekts mit Hypoglykämie-Risiko verursachen können. Das Auftreten dieser Reaktion schien während der ersten Wochen einer gleichzeitigen Behandlung und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eher möglich zu sein.

Acetylsalicylsäure, Thrombolytika, Betarezeptorenblocker, Nitrate

Fosinopril-Natrium kann gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure (in kardiologischen Dosen), Thrombolytika, Betarezeptorenblockern und/oder Nitraten angewendet werden.

Immunsuppressiva, Zytostatika, systemische Kortikosteroide oder Procainamid, Allopurinol

Die Kombination von Fosinopril-Natrium mit Immunsuppressiva und/oder Arzneimitteln, die eine Leukopenie verursachen können, sollte vermieden werden.

Alkohol

Alkohol verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von Fosinopril-Natrium.

Antacida

Antacida (z. B. Aluminiumhydroxid, Magnesiumhydroxid, Simeticon) können die Resorption von Fosinopril-Natrium beeinträchtigen. Deshalb sollte zwischen der Anwendung der beiden Arzneimittel ein Abstand von mindestens 2 Stunden liegen.

Wechselwirkungen bei Laborparametern

Fosinopril-Natrium kann bei Aktivkohle-Absorption-Assays (Kit RIA Digi-Tab® für Digoxin) falsch-niedrige Messwerte des Digoxingehaltes im Serum verursachen. Es wird empfohlen, die Behandlung mit Fosinopril-Natrium einige Tage vor Durchführung von Parathyroid-Tests auszusetzen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von ACE-Hemmern wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von ACE-Hemmern im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Sofern ein Fortsetzen der ACE-Hemmer-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn

erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Fosinopril in der Stillzeit vorliegen, wird Fosinopril nicht empfohlen. Eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Obwohl nicht damit gerechnet wird, dass Fosinopril-Natrium einen direkten Einfluss hat, können sich Nebenwirkungen wie Hypotonie, Benommenheit und Schwindel aber auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen auswirken. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung, Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol und hängt von der Empfindlichkeit des einzelnen Patienten ab.

4.8 Nebenwirkungen

Bei Patienten, die mit Fosinopril-Natrium behandelt werden, waren die Nebenwirkungen im Allgemeinen leicht und vorübergehend.

| | |
|----------------|--|
| Sehr häufig: | > 1/10 |
| Häufig: | > 1/100 und < 1/10 |
| Gelegentlich: | > 1/1.000 und < 1/100 |
| Selten: | > 1/10.000 und < 1/1.000 |
| Sehr selten: | < 1/10.000 |
| Nicht bekannt: | Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar |

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: vorübergehende Abnahme von Hämoglobin und Hämatokrit
 Selten: vorübergehende Anämie, Eosinophilie, Leukopenie, Lymphadenopathie
 Sehr selten: Agranulozytose

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Appetitlosigkeit, Gicht, Hyperkaliämie

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Depression, Verwirrtheit

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen
 Gelegentlich: Hirninfarkt, Parästhesien, Somnolenz, Schlaganfall, Synkope, Geschmacksveränderungen, Tremor, Schlafstörungen
 Selten: Dysphasie, Gedächtnisstörungen, Desorientierung

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Ohrenschmerzen, Tinnitus, Drehschwindel

Herzerkrankungen

Häufig: Tachykardie
 Gelegentlich: Angina pectoris, Myokardinfarkt oder zerebrovaskulärer Insult, Palpitationen, Herzstillstand, Herzrhythmusstörungen, Überleitungsstörungen

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypotonie, orthostatische Hypotonie
 Gelegentlich: Hypertonie, Schock, transitorische Ischämie
 Selten: Flush, Blutungen, periphere Gefäßerkrankung

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Husten
 Gelegentlich: Dyspnoe, Rhinitis, Sinusitis, Tracheobronchitis
 Selten: Bronchospasmen, Epistaxis, Laryngitis/Heiserkeit, Pneumonie, Lungenstauung

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall
 Gelegentlich: Obstipation, Mundtrockenheit, Flatulenz
 Selten: Orale Läsionen, Pankreatitis, geschwollene Zunge, Blähbauch, Dysphagie
 Sehr selten: intestinale Angioödeme, (Sub-) Ileus

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Hepatitis
 Sehr selten: Leberversagen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschlag, Angioödeme, Dermatitis
 Gelegentlich: Hyperhidrose, Pruritus, Urtikaria
 Selten: Ekchymosen

Ein Symptomkomplex wurde berichtet, zu dem ein oder mehrere der folgenden Symptome zählen können: Fieber, Vaskulitis, Myalgie, Arthralgie/Arthritis, positive ANA-Titer (antinukleäre Antikörper), erhöhte ESR (Erythrozyten-Senkungsreaktion), Eosinophilie und Leukozytose, Hautausschlag, Photosensibilität oder andere Hautveränderungen können auftreten.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Myalgie
 Selten: Arthritis

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Nierenversagen, Proteinurie
 Selten: Prostataerkrankungen
 Sehr selten: akutes Nierenversagen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Sexuelle Funktionsstörungen

Fosino-TEVA® 10 mg/20 mg Tabletten

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Brustschmerz (nicht vom Herzen), Schwächegefühl

Gelegentlich: Fieber, periphere Ödeme, plötzlicher Tod, Thoraxschmerz

Selten: Schwächegefühl in einer Extremität

Untersuchungen

Häufig: Anstieg der alkalischen Phosphatase, Bilirubinanstieg, LDH-Anstieg, Anstieg der Transaminasen

Gelegentlich: Gewichtszunahme, Anstieg des Harnstoffs im Blut, Anstieg des Kreatinins im Serum, Hyperkaliämie

Selten: Leichter Hämoglobinanstieg, Hypo-natriämie

In den klinischen Studien mit Fosinopril bestand kein Unterschied in der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse zwischen älteren (über 65 Jahre) und jüngeren Patienten.

Kinder und Jugendliche

Daten zur Sicherheit von Fosinopril bei Kindern und Jugendlichen sind weiterhin begrenzt, es wurde nur eine Kurzzeit-Behandlung beurteilt. In einer randomisierten klinischen Studie mit 253 Kindern und Jugendlichen (6–16 Jahre) wurden während der Doppelblindphase die folgenden Nebenwirkungen beobachtet: Kopfschmerzen (13,9 %), Hypotonie (4,8 %), Husten (3,6 %) und Hyperkaliämie (3,6 %), erhöhte Serum-Kreatinin-Spiegel (CK) (9,2 %) und erhöhte Kreatinin-Kinase-Spiegel (CK) (2,9 %). Diese erhöhten CK-Werte in dieser Studie (auch wenn vorübergehend und ohne klinische Symptome) sind im Unterschied zu Erwachsenen. Die Langzeiteffekte von Fosinopril auf Wachstum, Pubertät und allgemeine Entwicklung wurden nicht untersucht.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Folgende Symptome können bei Überdosierung von ACE-Hemmern auftreten: Hypotonie, Kreislaufschock, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindel, Angstgefühl und Husten. Die empfohlene Behandlung bei Überdosierung ist die intravenöse Infusion einer isotonischen Kochsalzlösung.

Im Falle einer Überdosierung sollten die Patienten engmaschig und vorzugsweise intensivmedizinisch überwacht werden. Die Elektrolyt- und Kreatininkonzentrationen im Serum sollten ständig überwacht werden. Die Therapiemaßnahmen richten sich nach Art und Schwere der Symptome. Maßnahmen zur Verhinderung der Resorption wie Magenspülung, Gabe von Adsorbentien und Natriumsulfat innerhalb von 30 Minuten

nach der Einnahme sowie Beschleunigung der Elimination sollten angewendet werden, wenn die Aufnahme der Überdosis noch nicht lange zurückliegt. Tritt Hypotonie auf, sollte der Patient in Schocklage gebracht werden, und eine Salz- und Volumensubstitution sollte rasch erfolgen. Eine Therapie mit Angiotensin II sollte erwogen werden. Bradykardie oder ausgeprägte Vagusreaktionen sollten durch Anwendung von Atropin behandelt werden. Die Anwendung eines Schrittmachers kann in Erwägung gezogen werden.

Fosinoprilat kann nicht durch Dialyse aus dem Körper entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: einfache ACE-Hemmer

ATC-Code: C09AA09

Wirkmechanismus

Fosinopril-Natrium ist das Ester-Prodrug des lang-wirksamen ACE-Hemmers Fosinoprilat. Fosinopril wird nach oraler Gabe rasch und vollständig zu aktivem Fosinoprilat metabolisiert. Fosinopril-Natrium enthält eine Phosphin-Gruppe, die zur spezifischen Bindung an die aktive Stelle des Angiotensin-Converting-Enzyms, einer Peptidyl-dipeptidase, in der Lage ist und die Umwandlung des Dekapeptids Angiotensin I in das Oktapeptid Angiotensin II verhindert. Die daraus resultierende Reduktion der Angiotensin-II-Spiegel führt zu verminderter Vasokonstriktion und zur Abnahme der Aldosteron-Sekretion, was einen leichten Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration und einen Natrium- und Flüssigkeitsverlust induzieren könnte. In der Regel kommt es nicht zur Änderung des renalen Blutflusses oder der glomerulären Filtrationsrate.

Die ACE-Hemmung verhindert ebenfalls den Abbau des potenten Vasodepressors Bradykinin, was zu dem blutdrucksenkenden Effekt beiträgt; Fosinopril-Natrium erzeugt auch eine Wirkung bei hypertensiven Patienten mit niedrigen Reninspiegeln.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz wird angenommen, dass die nützlichen Wirkungen von Fosinopril-Natrium hauptsächlich auf die Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zurückzuführen sind; die ACE-Hemmung bewirkt eine Senkung der Vor- und Nachlast des Herzens.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Anwendung von Fosinopril-Natrium führt bei Patienten mit Hypertonie sowohl zu einer Senkung des Blutdrucks im Liegen als auch im Stehen, ohne dass die Herzfrequenz signifikant zunimmt.

Bei Hypertonie zeigt sich die blutdrucksenkende Wirkung von Fosinopril-Natrium 1 Stunde nach Anwendung; der maximale blutdrucksenkende Effekt wird nach 3–6 Stunden erreicht. Bei der üblichen täglichen Dosis bleibt die antihypertensive Wirkung 24 Stunden erhalten. Bei einigen Patienten, die niedrigere Dosierungen erhalten, kann die Wirkung am Ende des Dosierungsintervalls vermindert sein. Orthostatische Wirkungen und Tachykardie sind selten, können aber bei Patienten mit Salz-mangel oder

bei Hypovolämie auftreten (siehe unter Abschnitt 4.4). Bei einigen Patienten kann die Entwicklung des optimalen blutdrucksenkenden Effekts eine Therapie von 3–4 Wochen erfordern. Fosinopril-Natrium und Thiazid-Diuretika haben additive Effekte.

Bei Herzinsuffizienz verbessert Fosinopril-Natrium die Symptome und die Belastungstoleranz und vermindert den Schweregrad und die Häufigkeit von Krankenhauseinweisungen aufgrund von Herzinsuffizienz.

In einer Studie mit 8 zirrhotischen Patienten veränderte die Gabe von Fosinopril-Natrium 20 mg/Tag über einen Monat nicht die Leberfunktion (Alanintransferase, Gamma-Glutamyl-Transpeptidase, Galaktose-Clearance-Test und Antipyrin-Clearance-Test) oder die Nierenfunktion.

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

Fosino-TEVA® 10 mg/20 mg Tabletten

TEVA

Kinder und Jugendliche

Die blutdrucksenkende Wirkung mit niedriger (0,1 mg/kg KG), mittlerer (0,3 mg/kg KG) und hoher (0,6 mg/kg KG) Dosierung von Fosinopril (1 × täglich) wurde in einer randomisierten doppelblinden klinischen Studie mit 253 Kindern und Jugendlichen (6–16 Jahre) mit Bluthochdruck oder hoch-normalem Blutdruck untersucht. Am Ende der 4wöchigen Behandlung war die mittlere systolische Blutdrucksenkung zum Zeitpunkt des minimalen Blutspiegels ähnlich bei Gabe von niedriger, mittlerer und hoher Dosierung von Fosinopril. Es konnte keine Dosis-Wirkung Beziehung für die 3 Dosierungen bestimmt werden. Für keine Altersklasse konnte eine optimale Dosierung bestimmt werden. Für Kinder unter 50 kg Körpergewicht gibt es keine geeignete Dosisstärke.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe beträgt das Ausmaß der Resorption von Fosinopril im Durchschnitt 30 % bis 40 %. Die Resorption von Fosinopril wird durch die Gegenwart von Nahrung im Magen-Darm-Trakt nicht beeinträchtigt, die Resorptionsgeschwindigkeit könnte jedoch verringert sein. Rasche und vollständige Hydrolyse zum aktiven Fosinoprilat findet in der gastrointestinalen Mucosa und in der Leber statt.

Die Zeit bis zum Erreichen von C_{max} ist dosisunabhängig, beträgt ca. 3 Stunden und stimmt überein mit der maximalen Hemmung der Pressorwirkung von Angiotensin I 3 bis 6 Stunden nach Anwendung. Nach Mehrfach- oder Einmaldosierungen sind die pharmakokinetischen Parameter (C_{max} , AUC) der angewendeten Fosinopril-Dosis direkt proportional.

Verteilung

Fosinoprilat wird stark an Proteine gebunden (> 95 %), hat ein relativ kleines Verteilungsvolumen und eine vernachlässigbare Bindung an zelluläre Bestandteile des Blutes.

Biotransformation

Eine Stunde nach oraler Anwendung von Fosinopril-Natrium bleibt weniger als 1 % Fosinopril im Plasma unverändert; 75 % liegt als aktives Fosinoprilat vor, 15–20 % als Fosinoprilatglucuronid (inaktiv), und der Rest (~ 5 %) als 4-Hydroxy-Metabolit von Fosinoprilat (aktiv).

Elimination

Nach intravenöser Gabe erfolgt die Elimination von Fosinopril sowohl über die Leber als auch über die Niere. Bei Patienten mit hohem Blutdruck, die eine normale Nieren- und Leberfunktion haben und die wiederholte Dosen Fosinopril erhielten, lag die tatsächliche Eliminationshalbwertszeit zur Akkumulation von Fosinoprilat bei 11,5 Stunden. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz betrug die tatsächliche Eliminationshalbwertszeit 14 Stunden. Die Elimination von Fosinopril erfolgt sowohl über die Leber als auch über die Niere.

Besondere Patientengruppen

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min/1,73 m²) beträgt die Gesamtkörperclearance von Fosinoprilat ca. die Hälfte der Kreatinin-Clearance, die

bei Patienten mit normaler Nierenfunktion beobachtet wurde, während bei Resorption, Bioverfügbarkeit und Plasmaproteinbindung keine signifikanten Veränderungen festgestellt wurden. Die Clearance von Fosinoprilat ändert sich nicht durch den Grad des Nierenversagens; die Reduktion der Elimination über die Niere wird durch den Anstieg der hepato-biliären Elimination kompensiert. Eine leichte Zunahme der AUC-Werte (weniger als das Doppelte der normalen Werte) wurde bei Patienten mit schweren Graden des Nierenversagens, einschließlich terminalem Nierenversagen (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min/1,73 m²) beobachtet.

Bei Patienten mit Leberversagen (durch Alkohol oder biliäre Zirrhose) ist das Ausmaß der Hydrolyse von Fosinopril-Natrium kaum reduziert, obwohl die Geschwindigkeit der Hydrolyse verlangsamt sein kann; die Gesamtkörperclearance von Fosinoprilat ist im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion nahezu halbiert.

Kinder und Jugendliche

Eingeschränkte pharmakokinetische Daten bei Kindern und Jugendlichen wurden mit einer Studie an 19 hypertensiven Patienten (im Alter von 6 bis 16 Jahre) generiert. Die Patienten erhielten einmalig eine Lösung mit 0,3 mg/kg KG Fosinopril.

Ob die AUC und C_{max} Werte für Fosinoprilat (der aktiven Form von Fosinopril) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 16 Jahre vergleichbar sind mit den Werten bei Erwachsenen, die 20 mg Fosinopril erhalten, muss noch gezeigt werden.

Die Eliminationshalbwertszeit von Fosinoprilat betrug 11–13 Stunden und war vergleichbar für alle Altersstufen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten zeigen kein spezielles Risiko für den Menschen auf der Basis von konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential. Reproduktions-Toxizitätsstudien lassen darauf schließen, dass Fosinopril keine unerwünschten Auswirkungen auf Fruchtbarkeit und Reproduktionsleistung bei Ratten hat und auch nicht teratogen ist. Wenn ACE-Hemmer als Klasse im zweiten oder dritten Trimenon verabreicht werden, induzieren sie nachweislich unerwünschte Wirkungen auf die späte Fetalentwicklung, was zu Fetusmortalität und Fehlbildungen, die überwiegend den Schädel betreffen, führt. Fetustoxizität, intrauterine Wachstumsretardierungen, offener Duktus arteriosus wurden ebenfalls berichtet. Es ist davon auszugehen, dass diese Entwicklungsanomalien zum Teil auf einer direkten Wirkung der ACE-Hemmer auf das fetale Renin-Angiotensin-System beruhen, zum Teil aber auch bedingt sein können durch eine Hypotonie der Mutter und eine daraus resultierende Ischämie sowie durch eine Verminderung des fetoplazentaren Blutflusses und verminderte Sauerstoff-/Nährstoffversorgung des Feten. In einer Studie, bei der weibliche Ratten vor der Paarung und während der Trächtigkeit Fosinopril erhielten, kam es während der Stillzeit zu einer erhöhten Inzidenz von Todesfällen der Nachkommen. Es wurde nachgewiesen, dass diese

Substanz die Plazenta passiert und in die Milch ausgeschieden wird.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose
Povidon K30
Crospovidon
Mikrokristalline Cellulose
Natriumdodecylsulfat
Glyceroldibehenat (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Fosino-Teva® 10 mg Tabletten:
18 Monate

Fosino-Teva® 20 mg Tabletten:
24 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 mg: Packungen mit transparenten oder milchig-weißen PVC/PVdC/Aluminium-Blisterpackungen mit 20, 50 oder 100 Tabletten.

20 mg: Packungen mit transparenten oder milchig-weißen PVC/PVdC/Aluminium-Blisterpackungen mit 20, 50 oder 100 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise für die Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

TEVA GmbH
Graf Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Fosino-Teva® 10 mg Tabletten
62252.00.00

Fosino-Teva® 20 mg Tabletten
62252.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
15. Juni 2005

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt