

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FOSITENS 10 mg - Tabletten

FOSITENS 20 mg - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Fositens 10 mg-Tabletten

Wirkstoff: Fosinopril-Natrium

1 Tablette enthält 10 mg Fosinopril-Natrium.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 136 mg Lactose.

Fositens 20 mg-Tabletten

Wirkstoff: Fosinopril-Natrium

1 Tablette enthält 20 mg Fosinopril-Natrium.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 126 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Fositens 10 mg-Tabletten

Weiß bis gebrochen weiß, bikonvexe, diamantförmige Tabletten, mit der Prägung „158“ auf der einen Seite und einem Sternmuster auf der anderen Seite.

Fositens 20 mg-Tabletten

Weiß bis gebrochen weiß, bikonvexe, runde Tabletten, mit der Prägung „609“ auf der einen Seite und eine Bruchrille auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Essentielle Hypertonie (aller Schweregrade),
- Herzinsuffizienz (zusätzlich zu Diuretika, mit oder ohne Herzglykoside).

Fositens wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Essentielle Hypertonie

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 x täglich 10 mg Fosinopril-Natrium.

Die Dosis soll an die Bedürfnisse des Patienten angepasst werden. Für viele Patienten kann eine Erhaltungsdosis von 10 mg ausreichend sein. Bei einer Dosiserhöhung sollte ein zeitliches Intervall von 3 - 4 Wochen nicht unterschritten werden. Eine maximale Tagesdosis von 40 mg soll nicht überschritten werden.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Diuretika behandelt werden, steigt die Wahrscheinlichkeit einer symptomatischen Hypotonie zu Behandlungsbeginn mit Fositen. Wenn möglich, sollte das Diuretikum 2 - 3 Tage vor Einleitung der Fositen-Therapie abgesetzt werden. Ist dies nicht möglich, wird empfohlen, den Behandlungsbeginn mit 10 mg Fositen unter mehrstündiger ärztlicher Überwachung durchzuführen, bis ein stabiler Blutdruck erreicht ist.

Wurde die Diuretika-Behandlung ausgesetzt, kann sie erforderlichenfalls nach ca. 4 Wochen Monotherapie mit Fositen wieder aufgenommen werden.

Herzinsuffizienz

Fosinopril-Natrium wird als Zusatzmedikation zusammen mit Diuretika und gegebenenfalls auch Herzglykosiden (Digitalis) angewendet. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 x täglich 10 mg Fosinopril-Natrium. Nach der 1. Dosis soll der Patient engmaschig unter strenger medizinischer Überwachung auf Anzeichen eines symptomatischen Blutdruckabfalls beobachtet werden. Die Dosis kann schrittweise, je nach Erfordernissen und Verträglichkeit, auf 20 mg 1 x täglich bzw., bei Bedarf, auf maximal 40 mg 1 x täglich erhöht werden.

Bei Hochrisiko-Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA IV) und Patienten mit erhöhtem Risiko für das Auftreten einer symptomatischen Hypotonie (hochdosierte Diuretika- oder vasodilatatorische Therapie, Hypovolämie, Hyponatriämie, vorbestehende Hypotonie) sollte der Therapiebeginn unter sorgfältiger, monitorisierter Überwachung im Krankenhaus erfolgen.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Es wird eine Initialdosis von 10 mg empfohlen.

Die Erhaltungsdosis sollte so niedrig wie möglich gehalten werden.

Die renale Clearance von Fosinoprilat ist bei eingeschränkter Nierenfunktion um ca. 50 % herabgesetzt. Da jedoch eine kompensatorisch gesteigerte hepatische Ausscheidung stattfindet, kann die Gesamtausscheidung über einen weiten Bereich der Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance zwischen 10 bis 80 ml/min/1,73m²) aufrechterhalten werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Es wird eine Initialdosis von 10 mg täglich empfohlen, jedoch ist besondere Vorsicht geboten.

Die Erhaltungsdosis sollte so niedrig wie möglich gehalten werden.

Obwohl die Hydrolyserate von Fosinopril-Natrium bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion herabgesetzt sein kann, ist das Ausmaß der Hydrolyse kaum merkbar reduziert. Es wurde nachgewiesen, dass bei dieser Patientengruppe zwar die hepatische Clearance von Fosinoprilat verringert ist, dass jedoch eine kompensatorisch gesteigerte Ausscheidung über die Niere stattfindet.

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen.

Zurzeit vorliegende Daten für eine Anwendung von Fosinopril-Natrium bei hypertensiven Kindern ab 6 Jahren werden in Abschnitt 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben. Eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Eine Dosisreduktion ist bei Patienten mit klinisch normaler Nieren- und Leberfunktion nicht erforderlich, da keine signifikanten Unterschiede bezüglich der pharmakokinetischen Eigenschaften oder der antihypertensiven Wirkung von Fosinoprilat im Vergleich zu jüngeren Probanden gefunden wurden. Eine erhöhte Empfindlichkeit einzelner älterer Patienten kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Einnahme von Fosinopril-Natrium kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Die angegebene Tagesdosis sollte als Einmaldosis - vorzugsweise morgens - mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen

werden. Die Dosis sollte je nach Patientenprofil und Wirkung auf den Blutdruck individuell angepasst werden.

Über die Dauer der Anwendung bestimmt der behandelnde Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Angioödem in der Anamnese in Zusammenhang mit der Einnahme eines ACE-Hemmers.
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem.
- Zweites und drittes Trimester der Schwangerschaft (siehe auch Abschnitt 4.4 und 4.6).
- Die gleichzeitige Anwendung von FOSITENS mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Fosinopril-Natrium darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Symptomatische Hypotonie und unausgeglichener Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt

Insbesondere bei Patienten mit Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel (z. B. Erbrechen/Durchfall, Diuretikatherapie, Kochsalzrestriktion, Dialyse) oder bei Patienten mit schwerer, Renin-abhängiger Hypertonie kann es zu Beginn der Therapie zu einer symptomatischen Hypotonie kommen. Daher sollten Salz- und Volumenverluste vor der Behandlung mit Fosinopril-Natrium ausgeglichen werden. Außerdem sollte bei diesen Patienten eine regelmäßige Bestimmung der Serum-Elektrolyte erfolgen.

Eine ACE-Hemmer-Therapie kann bei Patienten mit Stauungs-Herzinsuffizienz, mit oder ohne begleitender Niereninsuffizienz, eine übermäßige Hypotonie hervorrufen, die mit Oligurie, Azotämie und selten mit akutem Nierenversagen und Tod einhergehen kann. Besonders gefährdet sind jene Patienten mit höhergradiger Herzinsuffizienz, da diese Patienten öfter hochdosierte Schleifendiuretika einnehmen und eine Hyponatriämie oder Nierenfunktionsstörungen aufweisen. Bei solchen Patienten sollte die Therapie unter strenger ärztlicher Überwachung begonnen werden. Innerhalb der ersten zwei Wochen nach Behandlungsbeginn sowie nach eventueller Dosiserhöhung sollten diese Patienten engmaschig überwacht werden. Im Falle einer intensiven Diuretika Behandlung bei Patienten mit normalem oder niedrigem Blutdruck, oder im Falle einer Hyponatriämie, soll eine Reduktion der Diuretika-Dosis in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung bzw. cerebrovaskulären Erkrankungen kann eine zu starke Blutdrucksenkung zu einem Herzinfarkt bzw. zu einem cerebrovaskulären Zwischenfall führen.

Im Falle einer Hypotonie soll der Patient in Rückenlage gebracht und ihm gegebenenfalls eine physiologische Kochsalzlösung (NaCl 0,9 %) infundiert werden. Eine passagere hypotensive Reaktion ist keine Kontraindikation für die weitere Verabreichung von Fosinopril-Natrium. Nach Wiederherstellung des effektiven Blutvolumens und Blutdruckes kann die Behandlung mit Fosinopril-Natrium - eventuell mit reduzierter Dosis - fortgesetzt werden.

Hypotonie ist *per se* kein Grund Fosinopril abzusetzen. Das Ausmaß der Blutdrucksenkung ist bei Therapiebeginn am höchsten. Der Effekt stabilisiert sich jedoch innerhalb von 1 - 2 Wochen und geht in der Regel auf vorherige Werte zurück, ohne die therapeutische Wirksamkeit zu beeinträchtigen.

Aorten- und Mitralklappenstenose / Hypertrophe Kardiomyopathie

Fosinopril-Natrium sollte, ebenso wie andere Vasodilatoren, bei Patienten mit Mitralklappenstenose oder Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. Aortenstenose, hypertrophe Kardiomyopathie) nur mit Vorsicht angewendet werden.

Nierenfunktionsstörungen

Die Nierenfunktion sollte vor Beginn und während der Therapie überprüft werden.

Routinekontrollen des Kaliumspiegels und des Serumkreatinins gehören zur normalen medizinischen Versorgung dieser Patienten.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann eine Hypotonie als Reaktion auf die Einleitung einer ACE-Hemmer-Therapie zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Über akutes, in der Regel reversibles Nierenversagen wurde in dieser Situation berichtet.

Bei einigen Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose oder mit einer einseitigen Nierenarterienstenose bei Einzelniere unter ACE-Hemmer-Therapie kam es zu erhöhten Harnstoff- und Kreatininwerten im Blut, die nach Absetzen der Therapie reversibel waren. Dies kann insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auftreten. Wenn zusätzlich eine renovaskuläre Hypertonie vorliegt, besteht ein erhöhtes Risiko für eine schwere Hypotonie und Niereninsuffizienz. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung mit niedrigen Dosen und vorsichtiger, schrittweiser Dosiserhöhung begonnen werden. Da eine Diuretika-Therapie zu oben genannten Reaktionen beitragen kann, sollte das Diuretikum während der ersten Wochen der Therapie mit Fosinopril-Natrium abgesetzt und die Nierenfunktion überwacht werden.

Bei einigen hypertensiven Patienten ohne bekannte renovaskuläre Vorerkrankungen kam es zu einem Anstieg von Harnstoff und Kreatinin im Serum. Dieser war in der Regel vorübergehend und nicht schwerwiegend, trat insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Fosinopril-Natrium mit einem Diuretikum auf und betraf gehäuft Patienten mit vorbestehenden Nierenfunktionsstörungen. Eine Dosisreduktion und/oder Absetzen des Diuretikums und/oder des ACE-Hemmers können erforderlich sein.

Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, deren Nierenfunktion möglicherweise von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System abhängig ist, kann eine Behandlung mit ACE-Hemmern mit Oligurie, progressiver Azotämie und selten auch mit akuter Niereninsuffizienz und/oder Tod verbunden sein.

Proteinurie

In seltenen Fällen kann bei Patienten mit vorbestehenden Nierenfunktionsstörungen eine Proteinurie auftreten. Bei Patienten mit einer klinisch relevanten Proteinurie (> 1 g/Tag) sollte Fosinopril-Natrium nur nach einer sehr kritischen Risiko-Nutzen-Abwägung und unter regelmäßiger Überwachung der klinischen und laborchemischen Parameter verabreicht werden.

Patienten nach Nierentransplantation

Da keine Erfahrungen mit der Anwendung von Fosinopril-Natrium bei Patienten vorliegen, die kurz zuvor eine Niere transplantiert bekommen haben, wird die Verabreichung von Fosinopril-Natrium bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

Überempfindlichkeit/Angioödem

Über seltene Fälle von Angioödem an Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf bei Patienten unter ACE-Hemmern, einschließlich Fosinopril-Natrium, wurde berichtet. Diese Ödeme können jederzeit während der Therapie auftreten. In einem solchen Fall muss Fosinopril-Natrium sofort abgesetzt und eine entsprechende Behandlung und Überwachung eingeleitet werden. Der Patient darf erst entlassen werden, wenn die Symptome vollständig abgeklungen sind. Auch wenn nur die Zunge geschwollen ist und der Patient nicht unter Atemnot leidet, ist eine längere Beobachtung erforderlich, da die Behandlung mit Antihistaminika und Kortikosteroiden möglicherweise nicht ausreicht.

Sehr selten wurde von Todesfällen infolge von Angioödem mit Beteiligung des Kehlkopfes oder der Zunge berichtet. Bei Patienten mit Beteiligung von Zunge, Glottis oder Kehlkopf ist eine Obstruktion der Atemwege wahrscheinlich, insbesondere bei Patienten mit chirurgischen Eingriffen an den Atemwegen in der Anamnese. In solchen Fällen muss sofort eine Notfallbehandlung durchgeführt werden. Diese besteht in der Gabe von Adrenalin und/oder Freihaltung der Atemwege. 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 anderer Hautfarbe.

Patienten mit Angioödem in der Anamnese, das nicht auf die Verabreichung eines ACE-Hemmers zurückzuführen war, haben möglicherweise ein höheres Risiko, auf die Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angioödem zu reagieren (siehe Abschnitt 4.3).

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert. Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Fosinopril-Natrium begonnen werden. Eine Behandlung mit Fosinopril-Natrium darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Eine gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (z. B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge mit oder ohne Atembeschwerden) (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist geboten, wenn die Behandlung mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin bei Patienten begonnen wird, die bereits einen ACE-Hemmer einnehmen.

Intestinale Angioödeme

Intestinale Angioödeme wurden bei Patienten unter ACE-Hemmer Therapie selten beobachtet. Die Symptome (Bauchschmerzen mit oder ohne Übelkeit oder Erbrechen) verschwanden nach Absetzen des ACE-Hemmers. Das intestinale Angioödem ist bei Patienten mit ACE-Hemmern und abdominalen Schmerzen (mit oder ohne Übelkeit oder Erbrechen) bei der Differentialdiagnose in Betracht zu ziehen. Bei einigen Fällen gab es keine Vorgeschichte mit fazialem Angioödem und der C-1 Esterase-Spiegel war normal. Intestinale Angioödeme wurden mittels CT, Ultraschall oder chirurgischem Eingriff diagnostiziert.

Anaphylaktoide Reaktionen während Desensibilisierungstherapie

In seltenen Fällen kam es bei Patienten, die im Rahmen einer Desensibilisierungstherapie mit Hymenopteragift (z. B. Bienen, Wespen) behandelt wurden und gleichzeitig einen ACE-Hemmer erhielten zu anaphylaktoiden Reaktionen. Bei denselben Patienten konnten diese Reaktionen vermieden werden, wenn der ACE-Hemmer vorübergehend abgesetzt wurde. Jedoch traten sie bei nochmaliger versehentlicher Gabe des ACE-Hemmers wieder auf. Daher ist bei Patienten, die solche Desensibilisierungstherapien erhalten und mit ACE-Hemmern behandelt werden, Vorsicht geboten.

Anaphylaktoide Reaktionen bei Hämodialyse-Patienten

Anaphylaktoide Reaktionen wurden bei Patienten beobachtet, die mittels *High-Flux*-Membranen (z. B. AN 69) dialysiert und gleichzeitig mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden. Bei solchen Patienten muss die Verwendung einer anderen Dialysemembran oder eines Antihypertonikums aus einer anderen Substanzklasse in Erwägung gezogen werden.

Anaphylaktoide Reaktionen bei der *Low-Density-Lipoprotein* (LDL)-Apherese

In seltenen Fällen zeigten mit ACE-Hemmern behandelte Patienten während einer LDL-Apherese mit Dextransulfat lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen. Diese Reaktionen ließen sich durch das zeitweilige Aussetzen der ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Apheresesitzung vermeiden.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion könnte es zu hohen Fosinopril-Natrium-Konzentrationen im Plasma kommen. In einer Studie an Patienten mit alkoholischer oder biliärer Zirrhose war die Gesamtkörperclearance von Fosinoprilat vermindert, während die Plasma AUC sich ungefähr verdoppelte.

Leberversagen

Sehr selten waren ACE-Hemmer mit einem Syndrom assoziiert, das mit cholestatischem Ikterus oder Hepatitis beginnt und zu einer fulminanten Lebernekrose und manchmal bis zum Tod fortschreitet. Der Wirkungsmechanismus hierfür konnte bisher nicht geklärt werden. Patienten, die während der Behandlung

mit ACE-Hemmern eine Gelbsucht oder erhöhte Leberenzym-Werte entwickeln, sollten die Einnahme von ACE-Hemmern beenden und eine entsprechende medizinische Nachbehandlung erhalten.

Neutropenie/Agranulozytose

Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie bis hin zur Knochenmarksdepression wurden bei Patienten die ACE-Hemmer erhielten berichtet. Häufiger traten diese Blutbildveränderungen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auf, insbesondere bei gleichzeitig bestehenden Kollagenkrankheiten (z. B. Systemischer Lupus Erythematosus, Sklerodermie) oder gleichzeitiger (systemischer) Therapie mit Immunsuppressiva (z. B. Corticoide, Zytostatika, Antimetabolite), Allopurinol oder Procainamid. Wenn Fosinopril-Natrium unter solchen Voraussetzungen eingesetzt wird, dann sollte das weiße Blutbild genauestens überwacht werden und die Patienten sollten angewiesen werden, alle Symptome die auf eine Infektion hinweisen zu berichten.

Husten

Im Zusammenhang mit der Einnahme von ACE-Hemmern, einschließlich Fosinopril-Natrium, wurde über Husten berichtet. Der Husten ist üblicherweise trocken und anhaltend und die Symptome bilden sich normalerweise nach Absetzen des ACE-Hemmers zurück. Bei der Differentialdiagnose von Husten sollte die Möglichkeit eines durch ACE-Hemmer induzierten Hustens in Betracht gezogen werden.

Ethnische Unterschiede

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

Chirurgische Eingriffe/Anästhesie

Bei großen chirurgischen Eingriffen bzw. während der Anästhesie mit blutdrucksenkenden Wirkstoffen kann Fosinopril-Natrium die hypotensive Wirkung (durch Hemmung der Angiotensin II Bildung infolge kompensatorischer Renin-Freisetzung) verstärken. Ein derartig ausgelöster Blutdruckabfall kann durch Volumensubstitution ausgeglichen werden.

Hyperkaliämie

ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie bewirken, da sie die Freisetzung von Aldosteron verhindern. Die Wirkung ist im Allgemeinen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht bedeutsam. Allerdings kann es bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion und/oder bei Patienten die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika, Trimethoprim oder Cotrimoxazol (auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt) und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker einnehmen zu einer Hyperkaliämie kommen. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Diabetiker

Bei Diabetikern, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, muss die Blutzuckereinstellung im ersten Monat einer ACE-Hemmer-Therapie engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sollte nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sofort abgesetzt und falls erforderlich mit einer Alternativbehandlung begonnen werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.6).

Fetale/neonatale Morbidität und Mortalität

Bei Anwendung in der Schwangerschaft können ACE-Hemmer beim Fötus zu Schäden oder sogar zum Tode führen.

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.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Fosinopril /Hydrochlorothiazid wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

20 % der Patienten, die im Rahmen einer klinischen Studie Fosinopril/Hydrochlorothiazid eingenommen haben, waren zwischen 65 und 75 Jahre alt. Ein Unterschied in Wirksamkeit oder Sicherheit zwischen dieser Patientengruppe und jüngeren Patienten konnte nicht nachgewiesen werden. Eine erhöhte Sensibilität älterer Personen kann trotzdem nicht ausgeschlossen werden.

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Diuretika

Wenn zusätzlich zu Fosinopril-Natrium ein Diuretikum verabreicht wird, wird in der Regel eine additive antihypertensive Wirkung erzielt.

Bei Patienten, die bereits ein Diuretikum erhalten, insbesondere solchen, bei denen die diuretische Behandlung erst vor kurzem begonnen wurde, aber auch bei Dialysepatienten sowie bei Patienten, die eine streng salzarme Diät einhalten müssen, kann es gelegentlich, üblicherweise innerhalb der ersten Stunden nach Verabreichung der Anfangsdosis von Fosinopril, zu einem übermäßigen Blutdruckabfall kommen, wenn Fosinopril-Natrium zusätzlich angewendet wird. Die Möglichkeit einer symptomatischen Hypotonie nach Einnahme von Fosinopril-Natrium kann durch Absetzen des Diuretikums 2 - 3 Tage vor Einleitung der Behandlung mit Fosinopril-Natrium minimiert werden.

Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel

Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Fosinopril-Natrium behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Vorsicht ist auch geboten, wenn Fosinopril-Natrium zusammen mit anderen Mitteln gegeben wird, die das Serumkalium erhöhen, wie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), weil Trimethoprim bekanntermaßen wie ein kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid wirkt. Deshalb wird die Kombination von Fosinopril-Natrium mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, muss sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen.

Ciclosporin

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Ciclosporin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

Heparin

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Heparin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

Lithium

Bei gleichzeitiger Verabreichung von ACE-Hemmern und Lithium kann es zu einem Anstieg des Serum-Lithium-Spiegels und der Lithium-Toxizität kommen. Die Kombination von Fosinopril-Natrium mit Lithium wird nicht empfohlen. Wenn sie sich als erforderlich herausstellen sollte, muss der Lithium-Spiegel im Serum sorgfältig überwacht werden.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) (z. B. Acetylsalicylsäure (≥ 3 g/Tag), Indometacin)

Eine Langzeitbehandlung mit NSAR kann die blutdrucksenkende Wirkung eines ACE-Hemmers reduzieren. NSAR und ACE-Hemmer haben eine additive anhebende Wirkung auf den Kaliumspiegel im Serum und können die Nierenfunktion verschlechtern. Diese Effekte sind in der Regel reversibel. In seltenen Fällen kann es zu einem akuten Nierenversagen kommen, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wie z. B. ältere oder dehydrierte Patienten. Deshalb sollten Patienten bei gleichzeitiger Therapie von Fosinopril und NSAR regelmäßig auf ihre Nierenfunktion untersucht werden.

Andere Antihypertensiva

Die Kombination mit anderen Antihypertensiva wie Betablockern, Methyldopa, Calciumantagonisten oder Diuretika kann die antihypertensive Wirkung von Fosinopril-Natrium verstärken.

Die gleichzeitige Anwendung mit Glyzeroltrinitrat und anderen Nitraten oder sonstigen Vasodilatoren kann den Blutdruck weiter senken.

Trizyklische Antidepressiva / Neuroleptika /Anästhetika

Die gleichzeitige Anwendung trizyklischer Antidepressiva, Antipsychotika oder bestimmter Anästhetika zusammen mit ACE-Hemmern kann zu einer weiteren Blutdrucksenkung führen (siehe Abschnitt 4.4).

Sympathomimetika

Sympathomimetika können die antihypertensive Wirkung von ACE-Hemmern vermindern.

Antidiabetika

Epidemiologische Studien sprechen dafür, dass die gleichzeitige Verabreichung von ACE-Hemmern und Antidiabetika (Insuline, orale Antidiabetika) die blutzuckersenkende Wirkung verstärkt mit dem Risiko einer Hypoglykämie. Dieses Phänomen scheint mit größerer Wahrscheinlichkeit in den ersten Wochen einer solchen Kombinationsbehandlung sowie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion aufzutreten.

Immunsuppressiva, Zytostatika, systemische Kortikosteroide, Procainamid, Allopurinol

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

Alkohol

Alkohol verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von Fosinopril-Natrium.

Antazida, Carminativa

Antazida (z. B. Aluminiumhydroxid, Magnesiumhydroxid) sowie das Carminativum Simeticon können die Resorption von Fosinopril beeinträchtigen und sollen daher in einem zeitlichen Abstand von 2 Stunden gegeben werden.

Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (siehe Abschnitt 4.4).

Co-Trimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol)

Bei Patienten, die gleichzeitig Co-Trimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) anwenden, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko für Hyperkaliämie (siehe Abschnitt 4.4).

Interaktionen mit Labortests

Bei Anwendung der Kohleabsorptionsmethode (Kit RIA Digi-Tab®) zur Bestimmung des Serum-Digoxinspiegels kann es unter Fosinopril-Therapie zu falsch niedrigen Werten kommen. Andere Methoden sollen verwendet werden.

Da Fosinopril den Calcium-Metabolismus beeinträchtigen kann, sollte die Behandlung mit FOSITENS einige Tage vor Durchführung eines Nebenschilddrüsen-Funktionstests unterbrochen werden.

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

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des 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).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von ACE-Hemmern wird im 1. Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4). Die Anwendung von ACE-Hemmern ist während des 2. und 3. Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die epidemiologische Evidenz bezüglich des Teratogenitätsrisikos nach einer Behandlung mit einem ACE-Hemmer im 1. Schwangerschaftstrimester ist nicht schlüssig, jedoch kann ein leicht erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden.

Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sofort abgesetzt und falls erforderlich mit einer Alternativbehandlung begonnen werden.

Es ist bekannt, dass die Therapie mit einem ACE-Hemmer während des 2. und 3. Trimesters foetotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädel-Ossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen wie Nierenversagen, Hypotonie und Hyperkaliämie auslösen kann.

Sollte eine Exposition mit einem ACE-Hemmer im 2. oder 3. Trimester stattgefunden haben, werden Ultraschallkontrollen des Schädels und der Nierenfunktion empfohlen (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf Hypotonie überwacht werden

Stillzeit

Fosinopril wird in die Muttermilch ausgeschieden. Da es nur wenige Informationen bezüglich der Verwendung von Fosinopril-Natrium während der Stillzeit gibt, wird die Anwendung von Fositens nicht empfohlen und alternative Behandlungen mit etabliertem Sicherheitsprofil während der Stillzeit sind vorzuziehen, vor allem wenn Neugeborene und Frühgeborene gestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Fositen hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Lenken von Fahrzeugen und beim Bedienen von Maschinen muss beachtet werden, dass gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung oder Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol und hängt von der Empfindlichkeit des einzelnen Patienten ab.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Sehr selten	($< 1/10.000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Virusinfektion

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: vorübergehende Abnahme des Hämoglobins, verminderter Hämatokrit
Selten: vorübergehende Anämie, Eosinophilie, Leukopenie, Lymphadenopathie, Neutropenie, Thrombozytopenie
Sehr selten: Agranulozytose

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Appetitlosigkeit, Gicht, Hyperkaliämie
Nicht bekannt: Appetitstörungen, Gewichtsschwankungen, Gewichtszunahme

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Stimmungsschwankungen, Schlafstörungen
Gelegentlich: Depression, abnormales Verhalten, Verwirrtheit

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien
Gelegentlich: Somnolenz, Synkope*, Geschmacksstörungen, Tremor
Selten: Dysphasie, Gedächtnisstörungen, Desorientierung
Nicht bekannt: Gleichgewichtsstörungen

Augenerkrankungen

Häufig: Augen- und Sehestörungen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Ohrenschmerzen, Tinnitus, Vertigo

Herzerkrankungen

Häufig: Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Palpitationen
Gelegentlich: Myokardinfarkt, Überleitungsstörungen
Nicht bekannt: Herz- und Atemstillstand

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypotonie*, orthostatische Hypotonie

Gelegentlich: Hypertonie, Schock, transitorische Ischämie, Schlaganfall
Selten: Flush, Blutungen, periphere Gefäßerkrankung
Nicht bekannt: hypertensive Krise, Hirninfarkt

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Husten (trocken, anhaltend – siehe auch Abschnitt 4.4), Panikattacken, Infektion der oberen Luftwege, Pharyngitis, Rhinitis
Gelegentlich: Dyspnoe, Sinusitis, Tracheobronchitis
Selten: Bronchospasmen, Epistaxis, Laryngitis/Heiserkeit, Pneumonie, Lungenstauung
Nicht bekannt: Dysphonie, pleuritische Schmerz

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Dyspepsie, Dysgeusie
Gelegentlich: Obstipation, Mundtrockenheit, Flatulenz
Selten: Orale Läsionen, Pankreatitis, geschwollene Zunge, Meteorismus, Dysphagie
Sehr selten: intestinales Angioödem, (Sub-)Ileus

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Anstieg des Bilirubinspiegels, Anstieg der Transaminasen
Selten: Hepatitis
Sehr selten: Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Ausschlag, Angioödem, Dermatitis
Gelegentlich: vermehrtes Schwitzen, Pruritus, Urtikaria
Selten: Ekchymosen

Es wurde über einen Symptomenkomplex berichtet, der ein oder mehrere der folgenden Symptome umfassen kann: Fieber, Vaskulitis, Myalgie, Arthralgie/Arthritis, positive antinukleäre Antikörper (ANA), erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), Eosinophilie und Leukozytose, Rash, Photosensitivität oder sonstige Hautveränderungen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Myalgie
Selten: Arthritis
Nicht bekannt: Myasthenie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Miktionsstörungen
Gelegentlich: Niereninsuffizienz, Proteinurie, Anstieg des Harnstoffspiegels im Blut, Anstieg des Kreatininspiegels im Serum
Sehr selten: Akutes Nierenversagen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Sexuelle Dysfunktion
Gelegentlich: Impotenz, Gynäkomastie
Selten: Prostataerkrankungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Brustschmerzen (nicht kardial bedingt), Müdigkeit, Ödeme, Asthenie
Gelegentlich: Fieber, periphere Ödeme
Nicht bekannt: Schmerzen

Untersuchungen

Nicht bekannt: anormale Leberfunktionswerte

a) *(Interaktionen mit Labortests)*

Digoxin-Bestimmungstest mit Kit RIA Digi-Tab® führt unter Fosinopril-Einnahme zu verminderten Messwerten der Digoxin-Konzentration im Serum (siehe auch Abschnitt 4.5).

b) *(Blutwerte, die keiner Systemorganklasse eindeutig zuordenbar sind)*

Häufig: Anstieg der alkalischen Phosphatase, Anstieg des LDH-Spiegels
Selten: Hyponatriämie

** Hypotonie oder Synkope waren bei 0,3 % der Patienten die Ursache für die Beendigung der Therapie.*

Kinder und Jugendliche

Daten zur Sicherheit von Fosinopril-Natrium bei Kindern und Jugendlichen sind weiterhin begrenzt, es wurde nur eine Kurzzeit-Behandlung untersucht. In einer randomisierten klinischen Studie mit 253 Kindern und Jugendlichen (6 - 16 Jahre) wurden während einer vierwöchigen Doppelblindphase folgende Nebenwirkungen beobachtet:

Kopfschmerzen (13,9 %), Hypotonie (4,8 %), Husten (3,6 %) und Hyperkaliämie (3,6 %), erhöhte Serum-Kreatinin-Spiegel (9,2 %) und erhöhte Creatin-Kinase-Spiegel (CK) (2,9 %).

Diese erhöhten CK-Werte (wenn auch nur vorübergehend und ohne klinische Symptome) fanden sich nicht bei Erwachsenen. Die Langzeiteffekte von Fosinopril-Natrium auf Wachstum, Pubertät und allgemeine Entwicklung wurden nicht untersucht.

In mit Fosinopril-Natrium durchgeführten klinischen Studien war die Häufigkeit der Nebenwirkungen bei älteren Patienten (über 65 Jahre) ähnlich der bei den jüngeren Patienten.

Ein Symptom-Komplex bestehend aus Husten, Bronchospasmen und Eosinophilie wurde bei zwei mit Fosinopril behandelten Patienten beobachtet.

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 Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 WIEN, ÖSTERREICH, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: www.basg.gv.at anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung mit Fosinopril kann nur symptomatisch und unterstützend behandelt werden, eine gezielte Therapie bei einer Überdosierung mit Fosinopril ist nicht bekannt.

Symptome

In Abhängigkeit vom Ausmaß der Überdosierung können folgende Symptome auftreten: Schwere Hypotonie, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Kreislaufchock, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Schwindel, Husten, Hyperventilation und Angstzustände.

Therapie

Die Therapiemaßnahmen richten sich nach dem Zeitpunkt der Verabreichung sowie nach Art und Schwere der Symptome.

Die Behandlung mit Fosinopril-Natrium sollte abgesetzt und der Patient engmaschig überwacht werden. Zunächst wird der Patient flach gelagert und physiologische Kochsalzlösung als Infusion verabreicht. Gegebenenfalls müssen neben allgemeinen Maßnahmen die der Elimination von Fosinopril-Natrium dienen (z. B. Auslösen von Erbrechen, Magenspülung, Verabreichung von Adsorbentien innerhalb von 30 Minuten nach Fosinopril-Natrium-Einnahme) unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht bzw. korrigiert werden. Bei Hypotonie müssen geeignete Gegenmaßnahmen eingeleitet werden.

Bei Bradykardie oder starken vagalen Reaktionen sollte Atropin gegeben werden.

Die Anwendung eines Schrittmachers kann bei therapierefraktärer Bradykardie in Erwägung gezogen werden.

Fosinoprilat lässt sich kaum durch Hämö- oder Peritonealdialyse aus dem Körper entfernen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer, rein - Fosinopril, ATC-Code: C09AA09

Wirkmechanismus

Fosinopril-Natrium, ein Ester-Prodrug wird in der Leber und im Magen-Darm-Trakt durch Esterasen zur pharmakologisch aktiven Form Fosinoprilat hydrolysiert, welches ein kompetitiver Hemmstoff des Angiotensin-Converting-Enzyms ist. Das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) ist eine Peptidyl-Dipeptidase, welche die Umwandlung von Angiotensin I zu der vasokonstriktorisch wirksamen Substanz Angiotensin II bewirkt. Eine Hemmung von ACE führt zu einer verminderten Bildung von Angiotensin II in Gewebe und Plasma, wodurch es zur Abnahme der Aldosteron-Sekretion und somit zu einem Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration, einhergehend mit einem Natrium- und Flüssigkeitsverlust kommen kann.

Aus dem Fortfall der negativen Rückkopplung von Angiotensin II auf die Reninsekretion resultiert eine Erhöhung der Plasminogenaktivität. Fosinopril hat eine antihypertensive Wirkung bei Patienten mit einer "Low Renin Hypertonie".

Die Hemmung von ACE interferiert auch mit dem Abbau von Bradykinin, einem vasodilatatorischem Peptid. Dieser Mechanismus (Wirkungsverlängerung von Bradykinin) ist möglicherweise an der blutdrucksenkenden Wirkung beteiligt.

Durch die Behandlung mit Fosinopril wird bei Patienten mit Herzinsuffizienz neben der Begünstigung der Suppression des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems auch eine hämodynamische Entlastung des Herzens (gleichzeitige Senkung der Vor- und Nachlast) durch die Hemmung des Angiotensin-Converting-Enzyms bewirkt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Fosinopril-Natrium führt bei Patienten mit Hypertonie zu einer Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen, ohne dass die Herzfrequenz kompensatorisch ansteigt.

Orthostatische Effekte und Tachykardie sind selten, können aber bei Patienten mit Salz- und/oder Volumenmangel auftreten.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die mit Diuretika allein oder in Kombination mit Digitalispräparaten behandelt werden, wird unter Fosinopril-Natrium ein gesteigertes Schlagvolumen, ein gesenkter Lungenkapillardruck und ein verminderter peripherer Widerstand beobachtet. Dies resultiert in einer hämodynamischen Entlastung des Herzens (gleichzeitige Senkung der Vor- und Nachlast) und einer Verbesserung der Symptomatik. Eine 1 x tägliche Gabe von Fosinopril-Natrium führte zu einem anhaltenden, positiven, hämodynamischen Effekt über 24 h bei Patienten die über 10 Wochen behandelt wurden. Trotz des verringerten ventrikulären Fülldrucks kam es zusätzlich zu einer verringerten Herzfrequenz und zu einem Anstieg des Schlagvolumen-Index im Vergleich zum Ausgangswert. Tachyphylaxie wurde nicht beobachtet.

Bei hämodynamischen Untersuchungen bewirkte Fosinopril-Natrium eine deutliche Verringerung des peripheren arteriellen Widerstandes. In der Regel kam es zu keinen klinisch relevanten Veränderungen von renalem Plasmafluß und glomerulärer Filtrationsrate.

Bei den meisten Patienten zeigte sich der Beginn der antihypertensiven Wirkung ca. 1 Stunde nach oraler Gabe von Fosinopril-Natrium. Die maximale Wirkung wurde nach ca. 2 - 6 Stunden erreicht. Die Wirkungsdauer betrug ca. 24 Stunden.

Der maximale blutdrucksenkende Effekt einer definierten Fosinopril-Natrium-Dosis war in der Regel nach einigen Wochen ersichtlich. Bei der empfohlenen täglichen Dosis bleibt die antihypertensive Wirkung auch während einer Langzeittherapie erhalten.

Der blutdrucksenkende Effekt von Fosinopril-Natrium wird durch die Zugabe eines Diuretikums, wie z. B. Hydrochlorothiazid, verstärkt.

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).

Kinder und Jugendliche

Die blutdrucksenkende Wirkung mit niedriger (0,1 mg/kg), mittlerer (0,3 mg/kg) und hoher (0,6 mg/kg) Dosierung von Fosinopril-Natrium (1 x 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 4-wöchigen Behandlung war die mittlere systolische Blutdrucksenkung zum Zeitpunkt des minimalen Blutspiegels ähnlich bei Gabe von niedriger, mittlerer und hoher Dosierung von Fosinopril-Natrium. Es konnte keine Dosis-Wirkungs-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

Die Resorption von Fosinopril-Natrium beträgt nach oraler Verabreichung 30 - 40 %.

Das Ausmaß der Resorption von Fosinopril wird durch die Anwesenheit von Nahrung im Magen-Darm-Trakt nicht beeinträchtigt, jedoch kann die Absorptions-Rate verlangsamt werden.

Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration von Fosinoprilat beträgt ca. 3 Stunden, unabhängig von der verabreichten Dosis von Fosinopril-Natrium.

Verteilung und Biotransformation

Fosinopril-Natrium wird hauptsächlich in der Leber durch Esterasen zu der pharmakologisch aktiven Form Fosinoprilat hydrolysiert. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist das Ausmaß der Hydrolyse von Fosinopril kaum reduziert, obwohl die Geschwindigkeit der Hydrolyse verlangsamt sein kann. Eine Stunde nach oraler Verabreichung von Fosinopril-Natrium liegt weniger als 1 % der im Plasma nachweisbaren Fosinopriilmenge in unveränderter Form vor, 75 % sind in aktives Fosinoprilat, 15 – 20 % in Fosinoprilat-Glukuronid (inaktiv) und der Rest (~ 5 %) in den 4-Hydroxy-Metaboliten von Fosinoprilat (aktiv) umgewandelt.

Nach oraler Gabe von Einzel- oder Mehrfachdosen verhalten sich pharmakokinetische Parameter (d. h. $C_{\max}$, AUC) direkt proportional der verabreichten Dosis.

Fosinoprilat ist zu 95 % an Proteine gebunden, sein Verteilungsvolumen ist relativ klein, und es bindet nur geringfügig an zelluläre Blutbestandteile.

Tierstudien haben gezeigt, dass Fosinopril und Fosinoprilat nicht die Blut-Hirn-Schranke passieren können, jedoch wurde nachgewiesen, dass Fosinoprilat plazentagängig ist.

Elimination

Fosinoprilat wird nach intravenöser Gabe ca. zu gleichen Teilen durch die Niere und die Leber eliminiert. Bei Hochdruckpatienten mit normaler Nieren- und Leberfunktion betrug die Eliminationshalbwertszeit von Fosinoprilat nach wiederholter Verabreichung ca. 11,5 Stunden.

Patienten mit Herzinsuffizienz haben eine Eliminationshalbwertszeit von 14 Stunden.

Nach oraler Verabreichung von Fosinopril-Natrium wird ungefähr die Hälfte der resorbierten Dosis über den Harn, der Rest über die Faeces ausgeschieden.

Fosinopril-Natrium ist schlecht dialysierbar. Die Clearance von Fosinoprilat mittels Blutdialyse und Peritonealdialyse beträgt durchschnittlich jeweils 2 % bzw. 7 % der Harnstoff-Clearance.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance $< 80 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) ist die Gesamtkörperclearance von Fosinoprilat ca. die Hälfte jener von Patienten mit normaler Nierenfunktion, während sich die Resorption, Bioverfügbarkeit und Proteinbindung nicht merklich ändern. Die Gesamtkörperclearance von Fosinoprilat ist vom Grad der Niereninsuffizienz unabhängig, da eine verringerte Elimination über die Nieren durch eine gesteigerte hepatobiliäre Elimination kompensiert wird. Ein geringfügiger Anstieg der Plasma AUC (weniger als das Doppelte) wurde bei Patienten mit verschiedenen starken Ausprägungen der Niereninsuffizienz einschließlich terminalem Nierenversagen (Kreatinin-Clearance $< 10 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) beobachtet.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (durch Alkohol oder biliäre Zirrhose) ist das Ausmaß der Hydrolyse von Fosinopril-Natrium kaum reduziert, obwohl die Geschwindigkeit der Hydrolyse verlangsamt sein kann. Die Gesamtkörper-Clearance von Fosinoprilat beträgt ca. die Hälfte der Gesamtkörper-Clearance von Patienten mit normaler Leberfunktion.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei älteren (männlichen) Probanden (65 - 74 Jahre) mit klinisch normaler Leber- und Nierenfunktion sind die pharmakokinetischen Eigenschaften von Fosinoprilat im Vergleich zu jüngeren Personen (20 - 35 Jahre) nicht signifikant unterschiedlich.

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 Fosinopril-Natrium.

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 zu den Werten bei Erwachsenen, die 20 mg Fosinopril-Natrium 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

Tierversuche ergaben, dass Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer unerwünschte Wirkungen auf die späte Phase der Fetalentwicklung haben, die zu fetaler Morbidität und kongenitalen Fehlbildungen insbesondere des Schädels führen. Fetotoxizität, intrauterine Wachstumsverzögerung und nicht schließender Ductus arteriosus wurden ebenfalls berichtet. Diese Entwicklungsstörungen sind vermutlich zum Teil auf die

direkten Wirkungen der ACE-Hemmer auf das fetale Renin-Angiotensin-System und zum Teil auf die Ischämie zurückzuführen, die als Folge der mütterlichen Hypotonie, der reduzierten fetoplazentaren Zirkulation und der infolgedessen verminderten Sauerstoff-/Nährstoffversorgung des Feten auftritt (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose; mikrokristalline Cellulose; Crospovidon; Povidon; Natriumstearyl fumarat.

6.2 Inkompatibilitäten

Es wurden keine Studien durchgeführt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Fositens 10 mg-Tabletten
18 Monate

Fositens 20 mg-Tabletten
2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fositens ist als Blisterpackung (PVC/PVDC und Alufolie) mit 30 Tabletten erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Entsorgen Sie Arzneimittel niemals über das Abwasser (z. B. nicht über die Toilette oder das Waschbecken). Fragen Sie in Ihrer Apotheke, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Fositens 10 mg-Tabletten: Z.Nr.: 1-20267

Fositens 20 mg-Tabletten: Z.Nr.: 1-20268

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. November 1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 6. Oktober 2013

10. STAND DER INFORMATION

September 2020

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig

<Logo>