

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

*Fosino-TEVA<sup>®</sup> 10 mg Tabletten*

*Fosino-TEVA<sup>®</sup> 20 mg Tabletten*

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 10 mg Fosinopril-Natrium.

Jede Tablette enthält 20 mg Fosinopril-Natrium.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede 10 mg Tablette enthält 146,2 mg Lactose.

Jede 20 mg Tablette enthält 136,2 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

*Fosino-TEVA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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).

#### **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.

#### **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 Kaliummangel mit 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).

#### **Besondere Patientengruppen**

##### *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.

##### *Fosino-TEVA<sup>®</sup> 20 mg Tabletten*

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

### **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 Fosino-TEVA<sup>®</sup> Tabletten mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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 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 an Volumenmangel wie z. B. unter diuretischer Therapie, bei salzreicher 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 assoziierter 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 Patienten mit schwerer dekompensierter Herzinsuffizienz, deren Nierenfunktion von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängig ist, kann die Behandlung mit einem ACE-Hemmer im Zusammenhang mit einer Oligurie und/oder fortschreitenden Azothämie und selten mit einem akutem Nierenversagen und/oder Tod stehen.

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 eingeschränkter 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.

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.

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).

#### *Intestinales Angioödem*

Selten wurde bei Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt wurden, von einem intestinalen Angioödem berichtet. Dieses äußerte sich bei Patienten in Oberbauchschmerzen (mit oder ohne Übelkeit oder Erbrechen). In einigen Fällen gab es keine Vorgeschichte eines Angioödems im Gesicht und die C1-Esterase-Spiegel waren normal. Das Angioödem wurde durch abdominale Computertomographie oder Ultraschall oder bei einer Operation diagnostiziert. Die Symptome traten nach Absetzen des ACE-Hemmers nicht mehr auf. Ein intestinales Angioödem sollte in der Differentialdiagnose von Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt werden und bei denen Oberbauchschmerzen auftreten, eingeschlossen werden.

#### **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 Nierenfunktionseinschränkung. 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 blutdrucksenkend 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.

**Serumkalium**

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 und Hypoaldosteronismus.

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).

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.

#### Sonstige Bestandteile

##### Natrium

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

##### Lactose

Patienten mit seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Fosino-TEVA® Tabletten 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).

#### **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 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 $\geq 3$ 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).

**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 Abschnitte 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).

**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).

**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.

**Kochsalz**

Verminderte Blutdrucksenkung und geringere Wirkung auf Symptome der Herzinsuffizienz.

**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*<sup>®</sup> 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 nur sehr begrenzte 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 die Fähigkeit zum 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, Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol und hängt von der Empfindlichkeit des einzelnen Patienten ab.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Sollten im Verlauf der Therapie Symptome wie Fieber, Lymphknotenschwellungen und/oder Rachenentzündung auftreten, muss umgehend das weiße Blutbild untersucht werden.

Bei Auftreten von Ikterus oder bei einem deutlichen Anstieg der Leberenzyme ist die Therapie mit Fosinopril-Natrium sofort abzubrechen und der Patient ärztlich zu überwachen.

Bei Verdacht auf eine schwerwiegende Hautreaktion muss sofort der behandelnde Arzt aufgesucht und ggf. die Therapie mit Fosinopril-Natrium abgebrochen werden.

<b>Sehr häufig</b>	≥ 1/10
<b>Häufig</b>	≥ 1/100, < 1/10
<b>Gelegentlich</b>	≥ 1/1.000, < 1/100
<b>Selten</b>	≥ 1/10.000, < 1/1.000
<b>Sehr selten</b>	< 1/10.000
<b>Nicht bekannt</b>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

#### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Infektion der oberen Atemwege, Pharyngitis, Rhinitis, Sinusitis, Bronchitis, virale Infektion

Nicht bekannt: Pneumonie, Laryngitis, Tracheobronchitis

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Senkung der Hämoglobinkonzentration, des Hämatokrits, der Leukozyten- oder Thrombozytenzahl

Gelegentlich: Anämie, aplastische Anämie, Neutropenie, Eosinophilie

Sehr selten: Agranulozytose, Panzytopenie, Hämolyse/hämolytische Anämie

Nicht bekannt: Lymphadenopathie

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: verminderter Appetit

Nicht bekannt: Appetitlosigkeit, Gewichtsschwankungen, Gicht, Hyperkaliämie

#### Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Stimmungsschwankung

Gelegentlich: Depression, Verwirrtheit

Nicht bekannt: Verhaltensstörung

Erkrankungen des Nervensystems

- Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien  
 Gelegentlich: Synkope, Gleichgewichtsstörungen, Schlafstörungen, Parese  
 Sehr selten: transitorische ischämische Attacke (TIA), Schlaganfall  
 Nicht bekannt: zerebraler Infarkt, Tremor, Gedächtnisstörung, Schläfrigkeit

Augenerkrankungen

- Häufig: Augenerkrankung, Sehstörung  
 Gelegentlich: verschwommenes Sehen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

- Gelegentlich: Tinnitus  
 Nicht bekannt: Ohrenschmerzen, Schwindel

Herzerkrankungen

- Häufig: Arrhythmien, Palpitationen, Angina pectoris  
 Sehr selten: Tachykardie, Myokardinfarkt  
 Nicht bekannt: Herzstillstand, Herz-Atem-Stillstand, Überleitungsstörungen

Gefäßerkrankungen

- Häufig: Hypotonie, orthostatische Hypotonie  
 Gelegentlich: Schock  
 Nicht bekannt: hypertensive Krise, Hypertonie, Hitzewallungen, Hämorrhagie, periphere Gefäßerkrankung

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

- Häufig: Husten  
 Gelegentlich: Dyspnoe  
 Sehr selten: Bronchospasmen, Glossitis, angioneurotisches Ödem, den Kehlkopf, Rachen und/oder Zuge betreffend  
 Nicht bekannt: Lungenstauung, Stimmbildungsstörung, Nasenbluten, pleuritische Schmerzen

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

- Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Oberbauchbeschwerden, Dysgeusie, Verdauungsstörungen  
 Gelegentlich: Obstipation, intestinales Angioödem, vorübergehender Geschmacksverlust  
 Sehr selten: Pankreatitis, (Sub-)Ileus, Mundtrockenheit  
 Nicht bekannt: geschwollene Zunge, Dysphagie, orale Läsionen, Bauchdehnung, Blähungen

Leber- und Gallenerkrankungen

- Gelegentlich: Cholezystitis, insbesondere bei vorbestehender Cholelithiasis, ein Syndrom, das mit einem cholestatischen Ikterus beginnt und bis zur Lebernekrose fortschreitet  
 Sehr selten: Leberfunktionsstörungen, Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

- Häufig: allergische Hautreaktionen wie Exanthem, Hautausschlag  
 Gelegentlich: Pruritus, Urtikaria, Erythema multiforme, angioneurotisches Ödem mit Beteiligung von Lippen, Gesicht und/oder Extremitäten  
 Sehr selten: psoriasisiforme und pemphigoide Hautveränderungen, Photosensibilität, Alopezie, Onycholyse, Verstärkung einer Raynaud-Symptomatik  
 Nicht bekannt: Hyperhidrosis, Ekchymose, Dermatitis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

- Häufig: Myalgie  
 Gelegentlich: Muskelkrämpfe, Schwäche der Skelettmuskulatur  
 Nicht bekannt: Arthritis

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig:	Miktionsstörungen, Nierenfunktionsstörungen
Gelegentlich:	Proteinurie
Sehr selten:	akutes Nierenversagen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig:	sexuelle Dysfunktion
Gelegentlich:	Impotenz
Nicht bekannt:	Prostatastörung

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig:	Müdigkeit, Brustschmerz (nicht vom Herzen), Ödem, Asthenie
Nicht bekannt:	Fieber, periphere Ödeme, Schmerzen

Untersuchungen

Nicht bekannt:	Gewichtszunahme, abnormaler Leberfunktionstest, vor allem bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion: Anstieg des Harnstoffs im Blut, Anstieg der Harnsäure im Blut, Anstieg des Kreatiningehaltes im Serum, Hyperkaliämie, Natrium im Blut erniedrigt.
----------------	--

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.

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](http://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, könnten aber bei Patienten mit Salz- oder Flüssigkeitsmangel 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).

#### 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 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 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 m<sup>2</sup>) 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 hepatobiliären 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 m<sup>2</sup>) 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 Gesamtclearance 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-

lung, 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<sup>®</sup> 10 mg Tabletten*  
18 Monate

*Fosino-TEVA<sup>®</sup> 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

*Fosino-TEVA<sup>®</sup> 10 mg Tabletten*  
Packungen mit transparenten oder milchig-weißen PVC/PVdC/Aluminium-Blisterpackungen mit 20, 50 oder 100 Tabletten

*Fosino-TEVA<sup>®</sup> 20 mg Tabletten*  
Packungen mit transparenten oder milchig-weißen PVC/PVdC/Aluminium-Blisterpackungen mit 20, 50 oder 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

TEVA GmbH  
Graf Arco-Str. 3  
89079 Ulm

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

*Fosino-TEVA<sup>®</sup> 10 mg Tabletten*  
62252.00.00

*Fosino-TEVA<sup>®</sup> 20 mg Tabletten*  
62252.01.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Juni 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. April 2017

## 10. STAND DER INFORMATION

März 2024

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig