

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Fosinorm 10 mg, Tabletten  
Fosinorm 20 mg, Tabletten

Wirkstoff: Fosinopril-Natrium

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### Fosinorm 10 mg

1 Tablette enthält 10 mg Fosinopril-Natrium  
Sonstiger Bestandteil: Jede Tablette enthält 136,0 mg Lactose

### Fosinorm 20 mg

1 Tablette enthält 20 mg Fosinopril-Natrium  
Sonstiger Bestandteil: Jede Tablette enthält 126,0 mg Lactose

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

### Fosinorm 10 mg

Weiß bis weißliche, bikonvexe, abgeflacht diamantförmige Tablette mit der Gravur „158“ auf der einen Seite und einem Stern auf der anderen Seite.

### Fosinorm 20 mg

Weiß bis weißliche, bikonvexe, runde Tablette, mit der Gravur „609“ auf der einen Seite und einer Bruchrille auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Essentielle Hypertonie.

Herzinsuffizienz – zusätzlich zu Diuretika – und insbesondere bei schwerer Herzinsuffizienz auch zu Digitalis (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

#### Hinweise:

Insbesondere bei Patienten mit Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel (z.B. Erbrechen/Diarrhoe, Diuretika-Therapie), Herzinsuffizienz, schwerer Hypertonie kann es zu Beginn der Therapie mit Fosinorm zu einem übermäßigen Blutdruckabfall kommen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1). Falls möglich, sollten Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel vor Beginn der Therapie mit Fosinorm ausgeglichen bzw. eine bestehende Diuretika-Therapie reduziert oder ggf. abgesetzt werden. (Bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist dies allerdings gegen das Risiko einer Volumenüberlastung abzuwägen). Bei diesen Patienten ist die Therapie mit der geringsten Einzeldosis von 5 mg Fosinorm morgens zu beginnen. Fosinorm 10 mg Tabletten können nicht geteilt werden, Fosinorm 20 mg Tabletten können halbiert werden (eine Hälfte entspricht 10 mg Fosinopril-Natrium). Für Dosierungen unter 10 mg Fosinopril-Natrium, die mit Fosinorm nicht möglich sind, sind teilbare Tabletten von anderen Anbietern erhältlich.

Nach Gabe der ersten Dosis, aber auch bei Erhöhung der Dosierung von Fosinorm

und/oder Schleifendiuretika sind diese Patienten mindestens 8 Stunden ärztlich zu überwachen, um eine unkontrolliert auftretende hypotone Reaktion zu vermeiden.

Patienten mit Herzinsuffizienz sollten bei Beginn der Behandlung mit Fosinorm sowie während der ersten zwei Behandlungswochen sorgfältig überwacht werden.

Bei Patienten mit maligner Hypertonie oder bei gleichzeitigem Vorhandensein einer schweren Herzinsuffizienz soll die Einstellung der Therapie mit Fosinorm unter stationären Bedingungen erfolgen.

Ansonsten gelten, soweit nicht anders verordnet, folgende Dosierungsrichtlinien:

#### Essentielle Hypertonie

Üblicherweise beträgt die Anfangsdosis 10 mg Fosinorm morgens. Bei Bedarf kann die Dosis auf 20 mg Fosinorm erhöht werden.

Das zeitliche Intervall zwischen den Dosiserhöhungen sollte 3 Wochen nicht unterschreiten.

Die Erhaltungsdosis beträgt in der Regel 10 mg Fosinorm pro Tag. Die Maximaldosis beträgt 40 mg Fosinorm pro Tag.

Durch Zugabe eines Diuretikums kann die Blutdruck senkende Wirkung von Fosinorm verstärkt werden.

#### Herzinsuffizienz

Fosinorm sollte in Kombination mit Diuretika eingenommen werden.

Üblicherweise beträgt die Anfangsdosis 10 mg Fosinorm morgens. Diese Dosis entspricht bei der Mehrzahl der Patienten der Erhaltungsdosis. Bei Bedarf kann die Dosis auf 20 mg Fosinorm erhöht werden. Das zeitliche Intervall zwischen den Dosiserhöhungen sollte 3 Wochen nicht unterschreiten. Die Maximaldosis beträgt 40 mg Fosinorm pro Tag.

#### Eingeschränkte Nieren- bzw. Leberfunktion:

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- bzw. Leberfunktion ist normalerweise eine Dosisreduktion von Fosinorm nicht erforderlich. Fosinoprilat, der aktive Metabolit von Fosinorm wird sowohl über die Niere als auch über die Leber ausgeschieden, d.h. bei verminderter Elimination über die Leber oder die Nieren wird diese durch den jeweils anderen Ausscheidungsweg kompensiert.

Die Einnahme von Fosinorm kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Die angegebene Tagesmenge sollte als Einzeldosis morgens mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. 1 Glas Wasser) eingenommen werden.

Eine Behandlung kann abhängig vom klinischen Erfolg, wenn keine Nebenwirkungen auftreten, zeitlich unbeschränkt durchgeführt werden.

Die Dauer der Anwendung bestimmt der behandelnde Arzt.

#### Kinder und Jugendliche

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen.

Es liegen begrenzte klinische Daten für die Anwendung von Fosinorm bei hypertensiven Kindern ab 6 Jahren vor (siehe Abschnitt 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.

## 4.3 Gegenanzeigen

Fosinorm darf nicht eingenommen werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Fosinopril-Natrium, einen anderen ACE-Hemmer oder einen der sonstigen Bestandteile von Fosinorm
- bei anamnestisch bekanntem angioneurotischem Ödem oder sonstigen Angioödem (hereditär oder idiopathisch, z.B. infolge einer früheren ACE-Hemmer-Therapie)
- bei Nierenarterienstenose (beidseitig bzw. einseitig bei Einzelniere)
- nach Zustand der Nierentransplantation
- bei hämodynamisch relevanter Aorten- oder Mitralklappenstenose bzw. hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie
- bei primärem Hyperaldosteronismus
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.4. und 4.6).

Die gleichzeitige Anwendung von Fosinorm 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).

Die gleichzeitige Anwendung von Fosinorm oder anderen ACE-Hemmern und extrakorporalen Therapieverfahren, die zum Kontakt von Blut mit negativ geladenen Oberflächen führen, ist zu vermeiden, da schwere anaphylaktoide Reaktionen bis hin zum lebensbedrohlichen Schock auftreten können (siehe folgende Beispiele):

So darf während der Therapie mit Fosinorm keine Dialyse oder Hämofiltration mit Poly(acrylonitril, natrium-2-methylallyl-sulfonat)-high-flux-Membranen (z.B. „AN 69“) und keine LDL(low density lipoprotein)-Apherese mit Dextransulfat erfolgen.

Im Falle einer notfallmäßigen Dialyse oder Hämofiltration oder der Notwendigkeit einer LDL-Apherese muss deshalb vorher auf ein anderes für das betreffende Anwendungsgebiet geeignetes Arzneimittel – keinen ACE-Hemmer – umgestellt werden, oder eine andere Dialysemembran verwendet werden.

Während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte (z.B. von Bienen oder Wespen) und gleichzeitiger Anwendung eines ACE-Hemmers können z.T. lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen (z.B. Blutdruckabfall, Atemnot, Erbrechen, allergische Hautreaktionen) auftreten. Überempfindlichkeitsreaktionen können auch nach Insektenstichen (wie Bienen- oder Wespenstich) vorkommen.

Falls eine Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte notwendig ist, ist der ACE-Hemmer vorübergehend durch ein geeignetes Arzneimittel aus einer anderen Stoffklasse zu ersetzen.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

### Warnhinweis

#### Kopf und Nacken Angioödem:

Wenn ein angioneurotisches Ödem während der Behandlung auftritt, muss Fosinorm

# Fosinorm 10 mg/20 mg, Tabletten

sofort abgesetzt werden. Falls ein durch ACE-Hemmer ausgelöstes angioneurotisches Ödem mit Beteiligung von Kehlkopf, Rachen, Glottis und/oder Zunge auftritt (siehe Abschnitt 4.9), kann es zu einer Atemwegsobstruktion kommen, die tödlich verlaufen kann. Notfallmaßnahmen sollten sofort eingeleitet werden. Eine Schwellung von Gesicht, Mundschleimhaut, Lippen und Extremitäten bildete sich nach Absetzen von Fosinorm in den meisten Fällen wieder zurück. In einigen Fällen war eine medizinische Therapie notwendig.

### **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.

Da keine ausreichenden Therapieerfahrungen vorliegen, darf Fosinorm nicht angewendet werden bei:

- Dialyse
- primärer Lebererkrankung oder Leberinsuffizienz
- unbehandelter dekompensierter Herzinsuffizienz
- Kindern.

Fosinorm darf nur nach sehr kritischer Nutzen-Risiko-Abwägung unter regelmäßiger Kontrolle repräsentativer, klinischer und laborchemischer Parameter angewendet werden bei:

- klinisch relevanten Elektrolytstörungen (z. B. Hyperkaliämie, Hyponatriämie)
- gestörter Immunreaktion
- gleichzeitiger systemischer Therapie mit Arzneimitteln, die die Abwehrreaktionen unterdrücken (z. B. Kortikoide, Zytostatika, Antimetabolite), Allopurinol, Procainamid oder Lithium.
- klinisch relevanter Proteinurie (mehr als 1 g/Tag)

### **Neutropenie/Agranulozytose:**

Berichte über durch ACE-Hemmer ausgelöste Agranulozytose und Knochenmarksuppression sind selten; diese Nebenwirkungen treten häufiger bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung auf, besonders falls diese auch eine Kollagenkrankung, z. B. Lupus erythematodes oder Sklerodermie haben. Die Anzahl der weißen Blutkörperchen muss bei diesen Patienten überwacht werden.

### **Hypotonie:**

Bei Patienten mit erhöhter Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems besteht das Risiko, dass ein plötzlicher ausgeprägter Blutdruckabfall und eine Verschlechterung der Nierenfunktion aufgrund der ACE-Hemmung auftritt. Wenn Fosinorm in solchen

Fällen zum ersten Mal oder erstmals in höherer Dosierung angewendet wird, ist der Blutdruck so lange sorgfältig zu kontrollieren, bis keine weitere akute Blutdrucksenkung mehr zu erwarten ist.

Eine erhöhte Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems ist beispielsweise zu erwarten bei Patienten

- die mit Diuretika vorbehandelt sind
- mit Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel
- mit schwerer Hypertonie
- mit schwerer Herzinsuffizienz
- mit linksventrikulärer Ein- oder Ausflussbehinderung (z. B. Aorten- oder Mitralklappenstenose, hypertrophe Kardiomyopathie)
- mit einer hämodynamisch relevanten Nierenarterienstenose. (Das Absetzen einer bestehenden Diuretika-Therapie kann erforderlich sein).

Ein Flüssigkeits- oder Salzverlust sollte vor Beginn der Therapie mit Fosinorm ausgeglichen werden. Ein vorübergehender Blutdruckabfall ist keine Kontraindikation in Bezug auf weitere Dosen, die ohne Schwierigkeiten nach Ausgleich des Salz- und/oder Flüssigkeitshaushalts gegeben werden können.

Bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz, mit oder ohne zusätzlicher Niereninsuffizienz, kann die Therapie mit ACE-Hemmern einen übermäßigen Blutdruckabfall auslösen. Dies kann mit einer Oligurie oder Azothämie und selten mit einem akuten Nierenversagen und Tod verbunden sein. Diese Patienten sollten zu Beginn der Therapie mit Fosinorm sorgfältig medizinisch überwacht werden. Sie sollten in den ersten zwei Wochen der Behandlung und bei jeder Dosiserhöhung von Fosinorm oder Diuretika überwacht werden. Bei Patienten mit normalem oder niedrigem Blutdruck, die mit Diuretika behandelt wurden oder die hyponatremisch sind, sollte eine Reduzierung der Diuretikadosis erwogen werden.

Eine Hypotonie ist nicht per se ein Grund zum Absetzen von Fosinorm. Das Ausmaß der Blutdrucksenkung ist am größten zu Behandlungsbeginn. Dieser Effekt stabilisiert sich innerhalb von ein bis zwei Wochen und erreicht normalerweise das Niveau vor der Behandlung ohne eine Minderung der therapeutischen Wirksamkeit.

### **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.

### **Ältere Patienten:**

Bei Patienten, die in klinischen Studien mit Fosinorm behandelt wurden, traten keine Unterschiede in Wirksamkeit und Sicherheit zwischen älteren Patienten (65 Jahre oder älter) und jüngeren Patienten auf. Jedoch kann eine erhöhte Empfindlichkeit einiger älterer Personen nicht ausgeschlossen werden.

Deshalb sollten zu Therapiebeginn ältere Patienten besonders sorgfältig überwacht werden, insbesondere wenn sie unter einer Hypertonie oder einem Diabetes mellitus leiden, sollte vor Behandlung der Blutdruck im Sitzen und im Stehen gemessen werden. Bei Auftreten einer symptomatischen orthostatischen Hypotonie mit einem systolischen Blutdruckabfall von > 10 mmHg verbunden mit Schwindel und Müdigkeit sollte erwogen werden, einen höheren Zielblutdruck anzustreben.

Zu Therapiebeginn sind auch Patienten, die durch einen unerwünscht starken Blutdruckabfall besonders gefährdet würden (z. B. Patienten mit Stenosen der Koronargefäße oder der Hirn versorgenden Gefäße) besonders sorgfältig zu überwachen.

### **Leberinsuffizienz:**

ACE-Hemmer wurden selten in Zusammenhang mit einem Syndrom gebracht, das mit einem cholestatischen Ikterus beginnt und weiter zu einer plötzlichen Lebernekrose und (manchmal) Tod fortschreitet. Der Mechanismus dieses Syndroms ist bisher ungeklärt. Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt werden und eine Gelbsucht oder einen deutlichen Anstieg der Leberenzyme entwickeln, sollten den ACE-Hemmer absetzen und entsprechend eine andere Folgetherapie erhalten.

### **Nierenfunktionsstörung:**

Vor der Anwendung von Fosinorm muss die Nierenfunktion überprüft worden sein. Es wird empfohlen, die Nierenfunktion besonders in den ersten Wochen der Behandlung zu überwachen. Dies gilt insbesondere für Patienten mit:

- Herzinsuffizienz
- Nierenarterienstenose in einer oder beiden Nieren (in diesem Fall kann bereits ein geringer Serum-Kreatinin-Anstieg Hinweis auf den Ausfall der betroffenen Niere sein)
- eingeschränkter Nierenfunktion.

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 Azotämie und selten mit einem akutem Nierenversagen und/oder Tod stehen.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind häufigere Kontrollen der Serum-Kalium-Konzentration erforderlich. Insbesondere zu Behandlungsbeginn und bei Risikopatienten (Patienten mit Niereninsuffizienz, v. a. bei gleichzeitiger Diuretika-

Therapie mit Kollagenerkrankungen), Patienten, die gleichzeitig kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzpräparate oder andere Arzneimittel einnehmen, die mit einer Erhöhung des Kaliums im Serum (z. B. Heparin) assoziiert sind und Patienten mit gleichzeitiger Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die Blutbildveränderungen verursachen können, (z. B. Immunsuppressiva, Zytostatika, Allopurinol, Procainamid) sind Kontrollen der Serumelektrolyt- und Serumkreatininkonzentrationen sowie des Blutbildes (besonders der Leukozytenzahl) kurzfristig angezeigt. Sollten im Verlauf der Therapie mit Fosinorm Symptome wie Fieber, Lymphknotenschwellungen und/oder Halsentzündung auftreten, muss umgehend das weiße Blutbild untersucht werden.

#### Leberfunktionsstörung:

Patienten mit einer Leberfunktionsstörung können einen erhöhten Plasmaspiegel von Fosinopril-Natrium entwickeln. In einer Studie bei Patienten mit alkoholischer oder biliärer Zirrhose war die gesamte Körperausscheidung von Fosinoprilat vermindert und die AUC im Plasma fast verdoppelt.

#### Husten:

Bei ACE-Hemmern, einschließlich Fosinorm, wurde von Husten berichtet. Der Husten ist charakteristischerweise nicht produktiv, persistierend und verschwindet nach Absetzen der Therapie. ACE-Hemmer induzierter Husten sollte als Teil der Differentialdiagnose von Husten betrachtet werden.

#### Operation/Anästhesie:

Bei Patienten, die operiert werden oder sich unter Narkose mit hypotonie-verursachenden Präparaten befinden, kann durch Fosinorm die blutdrucksenkende Wirkung verstärkt werden.

#### 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).

#### Fetale und neonatale Erkrankungsrate und Sterblichkeit:

ACE-Hemmer in der Schwangerschaft können Schädigungen und sogar Tod des sich entwickelnden Fötus verursachen.

#### Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Fosinorm nicht einnehmen.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen können bei gleichzeitiger Anwendung von Fosinorm oder anderen ACE-Hemmern und den nach-

folgend genannten Arzneimitteln bzw. Substanzen auftreten:

- Kaliumpräparate, kaliumsparende Diuretika (z. B. Amilorid, Triamteren, Spironolacton, Eplerenon): Verstärkte Zunahme der Serum-Kalium-Konzentration. (Wenn eine gleichzeitige Behandlung mit diesen Arzneimitteln angezeigt ist, erfordert dies eine engmaschige Überwachung des Serum-Kaliums.)
- Antihypertensiva (insbesondere Diuretika) und andere Substanzen mit blutdrucksenkendem Potenzial (z. B. Nitrate, trizyklische Antidepressiva): Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung von Fosinorm. (Bei gleichzeitiger Therapie mit Diuretika wird die regelmäßige Kontrolle der Serum-Natrium-Konzentration empfohlen.) Patienten die mit Diuretika behandelt werden und besonders solche, bei denen mit einer Diuretikatherapie kürzlich begonnen wurde, sowie Patienten mit strikter salzreicher Diät oder Dialyse, werden gelegentlich einen drastischen Blutdruckabfall, gewöhnlich innerhalb der ersten Stunde nach Einnahme der Initialdosis von Fosinopril-Natrium, bemerken.
- Hypnotika, Narkotika, Anästhetika: Verstärkter Blutdruckabfall (Information des Anästhesisten über die Therapie mit Fosinorm)
- vasopressorische Sympathomimetika (z. B. Wirkstoffe in einigen Nasentropfen, Epinephrin): Mögliche Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung von Fosinorm (engmaschige Blutdruckkontrollen empfohlen)
- Allopurinol, Procainamid, Zytostatika, Immunsuppressiva, systemische Kortikoide und andere Arzneimittel, die das Blutbild verändern können: Erhöhte Wahrscheinlichkeit hämatologischer Reaktionen, insbesondere Abnahme der Leukozytenzahl im Blut, Leukopenie.
- Lithium: Erhöhung der Serum-Lithium-Konzentration und dadurch Verstärkung der kardio- und neurotoxischen Wirkung des Lithiums (regelmäßige Kontrolle der Serum-Lithium-Konzentration erforderlich!).
- orale Antidiabetika (z. B. Sulfonylharnstoffe, Metformin), Insulin: Durch mögliche Verminderung der Insulinresistenz Verstärkung des Blutzucker senkenden Effektes durch Fosinorm mit dem Risiko einer Hypoglykämie; (zu Behandlungsbeginn besonders sorgfältige Kontrolle des Blutzuckers empfohlen)
- nichtsteroidale Antiphlogistika, Analgetika (z. B. Indometacin, Acetylsalicylsäure): Mögliche Abschwächung des Blutdruck senkenden Effektes von Fosinorm; möglicherweise erhöhtes Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion und eines Anstiegs der Serum-Kalium-Konzentration. Bei älteren Patienten, Patienten mit Volumenmangel (auch solchen unter Diuretika-Therapie) oder mit eingeschränkter Nierenfunktion kann die gleichzeitige Einnahme von NSAIDs, inklusive selektiven COX-2-Hemmern zusammen mit ACE-Hemmern wie z. B. Fosinorm zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zum akuten Nierenversagen führen. Diese Effekte sind in der Regel reversibel. Bei Patienten, die gleichzeitig

Fosinorm und NSAIDs erhalten sollte die Nierenfunktion regelmäßig überprüft werden.

- Heparin: Möglicher Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration
- Kochsalz: Verminderte Blutdrucksenkung und geringere Wirkung auf Symptome der Herzinsuffizienz
- Alkohol: Verstärkte Blutdrucksenkung und verstärkte Wirkung von Alkohol
- Mg<sup>2+</sup>, Al<sup>3+</sup>, Simethicon enthaltende Antazida: Reduktion der Resorption. Wenn die Verabreichung solcher Arzneimittel ebenfalls notwendig ist, sollten 2 Stunden zwischen der Einnahme der genannten Antazida und Fosinorm liegen.
- Beeinträchtigung serologischer Tests: Bei Verwendung der Absorptionsmethode mit Aktivkohle kann Fosinorm ein fälschlich erniedrigtes Messergebnis der Serum-Digoxin-Konzentration verursachen. Stattdessen sollten andere Untersuchungsmethoden, auf Basis antikörperbeschichteter Röhrchen verwendet werden. Bevor Schilddrüsenfunktionstests durchgeführt werden, sollte die Therapie mit Fosinorm für einige Tage unterbrochen werden.

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).

### 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 während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters ist kontraindiziert (siehe auch Abschnitte 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 Nierenfunk-

tion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).

## Stillzeit

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

## Fertilität

Fosinorm hatte bei einer Dosis, die beim erwachsenen Tier zu Anzeichen der Mortalität und Toxizität führen, keinen Einfluss auf die Fertilität der behandelten Ratten oder deren Nachwuchs (siehe Abschnitt 5.3).

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

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann das Reaktionsvermögen so weit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

## 4.8 Nebenwirkungen

Unter der Therapie mit Fosinorm oder anderen ACE-Hemmern können die nachfolgend genannten Nebenwirkungen auftreten.

Insbesondere zu Beginn der Therapie mit Fosinorm sowie bei Patienten mit Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel (z. B. Diuretika-Vorbehandlung), Herzinsuffizienz, schwerer Hypertonie, aber auch bei Erhöhung der Dosierung von Fosinorm und/oder Diuretika kann häufig eine übermäßige Blutdrucksenkung (Hypotonie, Orthostase) mit Symptomen wie Schwindel, Schwächegefühl, Sehstörungen, selten auch mit Synkope, auftreten.

Im Zusammenhang mit einem verstärkten Blutdruckabfall kann es in sehr seltenen Fällen zu Tachykardie, Palpitationen, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Myokardinfarkt, TIA, oder Schlaganfall kommen.

Eine Hypotonie oder Synkope war in 0,3 % der Patienten ein Grund für einen Therapieabbruch.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann eine Behandlung mit ACE-Hemmern eine massive Hypotonie auslösen, die mit Oligurie oder Azotämie einhergehen und in seltenen Fällen zu akutem Nierenversagen und Tod führen kann.

Es können Nierenfunktionsstörungen auftreten oder verstärkt werden, die sehr selten bis zum akuten Nierenversagen führen können.

ACE-Hemmer können sehr selten angioneurotische Ödeme mit Beteiligung von Kehlkopf, Rachen und/oder Zunge auslösen (siehe Abschnitt 4.9).

Bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe wurde im Vergleich zu Patienten mit nicht-schwarzer Hautfarbe eine höhere Inzidenz von Angioödemem unter ACE-Hemmer-Therapie berichtet.

Als Ursache von Bauchschmerzen unter ACE-Hemmer-Therapie muss an ein intestinales Angioödem gedacht werden.

Unter ACE-Hemmer-Therapie wurde gelegentlich ein Syndrom beobachtet, das mit cholestatischem Ikterus beginnt und bis zur hepatischen Nekrose fortschreitet (manchmal mit letalem Ausgang). Der Zusammenhang ist unklar.

Urtikaria, Pruritus, Erythema multiforme oder angioneurotisches Ödem mit Beteiligung von Lippen, Gesicht und/oder Extremitäten traten gelegentlich auf. Die genannten Hautveränderungen können sehr selten mit Fieber, Myalgien, Arthralgien/Arthritis, Vaskulitiden, Eosinophilie, Leukozytose und/oder erhöhten ANA-Titern einhergehen.

Agranulozytose oder Panzytopenie treten sehr selten auf. Dies trifft insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Kollagenkrankheiten oder gleichzeitiger Therapie mit Allopurinol, Procainamid oder bestimmten Arzneimitteln, die die Abwehrreaktionen des Immunsystems unterdrücken zu.

Insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen können die Serumkonzentrationen von Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin und Kalium (Hyperkaliämie) ansteigen sowie die Natriumkonzentration im Serum abfallen.

Von Hämolyse/hämolytischer Anämie – auch im Zusammenhang mit Glukose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel – wurde sehr selten berichtet, ohne dass ein ursächlicher Zusammenhang mit dem ACE-Hemmer gesichert werden konnte.

Bei Vorliegen eines Diabetes mellitus wurde ein Serum-Kalium-Anstieg beobachtet.

Es kann zu einer Erhöhung der Bilirubin- und Leberenzymkonzentrationen kommen.

## Hinweise:

Die o. g. Laborparameter sollen vor und regelmäßig während der Behandlung mit Fosinorm kontrolliert werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

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

Bei Auftreten von Ikterus oder bei einem deutlichen Anstieg der Leberenzyme ist die Therapie mit Fosinorm 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 Fosinorm abgebrochen werden.

In klinischen Studien mit Fosinorm war die Inzidenz von Nebenwirkungen bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) ähnlich der bei jüngeren Patienten.

Bei zwei Patienten, die mit Fosinorm behandelt wurden, wurde ein Symptomkomplex von Husten, Bronchospasmus und Eosinophilie beobachtet.

Die folgende Liste an Nebenwirkungen ist nach Systemorganklassen, MedDRA bevorzugter Bezeichnung und Häufigkeit geordnet mit den folgenden Häufigkeitsangaben: 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 ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

## Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Infektion der oberen Atemwege, Pharyngitis, Rhinitis, virale Infektion  
Nicht bekannt: Pneumonie, Laryngitis, Tracheobronchitis

## Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Senkung der Hämoglobinkonzentration, des Hämatokrit, der Leukozyten- oder Thrombozytenzahl  
Gelegentlich: Anämie, aplastische Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Eosinophilie  
Sehr selten: Agranulozytose, Panzytopenie, Hämolyse/hämolytische Anämie  
Nicht bekannt: Lymphadenopathie

## Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Nicht bekannt: Gicht, Appetitstörung, Gewichtsschwankungen, verminderter Appetit, Hyperkaliämie

## Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Stimmungsschwankung, Schlafstörung  
Gelegentlich: Depression, Verwirrheitszustand  
Nicht bekannt: Verhaltensstörung

## Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Benommenheit, Kopfschmerzen, Parästhesien  
Gelegentlich: Synkope, Impotenz, Kribbeln, Gleichgewichtsstörungen, verschwommenes Sehen  
Sehr selten: transitorische ischämische Attacke (TIA), Schlaganfall  
Nicht bekannt: zerebraler Infarkt, Tremor, Gedächtnisstörung, Schläfrigkeit

## Augenerkrankungen

Häufig: Augenerkrankung, Sehstörung

## Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus  
Nicht bekannt: Schwindel, Ohrenschmerzen

## Herzerkrankungen

Häufig: Arrhythmien, Palpitationen, Angina pectoris  
Sehr selten: Tachykardie, Myokardinfarkt  
Nicht bekannt: Herzstillstand, Herz-Atemstillstand, Reizleitungsstörung

## Gefäßerkrankungen

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

## **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**

Häufig: Husten, Erkrankung der Stirnhöhlen, Bronchitis

Gelegentlich: Atemnot, Sinusitis

Sehr selten: Bronchospasmus, Glossitis, angioneurotisches Ödem, den Kehlkopf, Rachen und/oder Züge betreffend

Nicht bekannt: Lungenstauung, Stimmbildungsstörung, Nasenbluten, pleuritische Schmerzen

## **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Oberbauchbeschwerden, Dysgeusie, Verdauungsstörungen

Gelegentlich: Obstipation, Appetitlosigkeit, intestinales Angioödem, vorübergehender Geschmacksverlust, akute Cholezystitis, insbesondere bei vorbestehender Cholelithiasis

Sehr selten: Pankreatitis, (Sub-) Ileus, Mundtrockenheit

Nicht bekannt: Geschwollene Zunge, Dysphagie, orale Störungen, Bauchdehnung, Blähungen

## **Leber- und Gallenerkrankungen**

Gelegentlich: ein Syndrom, das mit einem cholestatischen Ikterus beginnt und bis zur Lebernekrose fortschreitet

Sehr selten: Leberfunktionsstörungen, Hepatitis

## **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Häufig: Allergische Hautreaktionen wie Exanthem, Hautausschlag

Gelegentlich: Urtikaria, Pruritus, Erythema multiforme, angioneurotisches Ödem mit Beteiligung von Lippen, Gesicht und/oder Extremitäten

Sehr selten: Psoriasiforme und pemphigoide Hautveränderungen, Photosensibilität, Alopezie, Onycholyse, Verstärkung einer Raynaud-Symptomatik

Nicht bekannt: Hyperhidrosis, Ekchymose, Dermatitis

## **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen**

Häufig: Muskelschmerzen, Myalgie

Gelegentlich: Muskelkrämpfe, Schwäche der Skelettmuskulatur, Paresen

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

Nicht bekannt: Prostatastörung

## **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

Häufig: Müdigkeit, Schmerzen in der Brust, Ödem, Asthenie

Nicht bekannt: peripheres Ödem, Schmerzen, Pyrexie

## **Untersuchungen**

Nicht bekannt: Gewichtszunahme, abnormaler Leberfunktionstest

## **Kinder und Jugendliche**

Daten zur Sicherheit von Fosinorm bei Kindern und Jugendlichen sind weiterhin begrenzt, es wurde nur eine Kurzzeitbehand-

lung untersucht. In einer randomisierten klinischen Studie mit 253 Kindern und Jugendlichen (6–16 Jahre) wurden während der 4 Wochen 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 Fosinorm 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 über Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 D-53175 Bonn. Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

### **Symptome der Intoxikation**

In Abhängigkeit vom Ausmaß der Überdosierung sind folgende Symptome möglich: Schwere Hypotonie, Bradykardie, Tachykardie, Hyperventilation, Palpitationen, Schwindel, Angstgefühl, Kreislaufschock, Elektrolytstörungen, Nierenversagen.

### **Therapie von Intoxikationen**

Bei Überdosierung bzw. Intoxikation richten sich die Therapiemaßnahmen nach Art und Zeitpunkt der Verabreichung sowie nach Art und Schwere der Symptome.

Neben allgemeinen Maßnahmen, die der Elimination von Fosinopril-Natrium dienen (z. B. Einleitung von Erbrechen und/oder Magenspülung, Verabreichung von Adsorbentien und Natriumsulfat innerhalb von 30 Minuten nach der Einnahme von Fosinorm) müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die vitalen Parameter überwacht bzw. korrigiert werden. Fosinopril-Natrium ist kaum dialysierbar (durch Hämodialyse und Peritonealdialyse werden 2% bzw. 7%, bezogen auf die Harnstoffclearance, entfernt).

Bei Hypotonie sollte zunächst eine Kochsalz- und Volumensubstitution erfolgen, bei Nichtansprechen sollten dann zusätzlich Katecholamine intravenös gegeben werden. Eine Therapie mit Angiotensin II kann erwogen werden.

Bei therapieresistenter Bradykardie sollte eine Schrittmachertherapie durchgeführt werden. Elektrolyt- und Kreatininkonzentrationen im Serum sind ständig zu überwachen.

### **Notfalltherapie eines angioneurotischen Ödems**

Bei einem lebensbedrohlichen angioneurotischen Ödem mit Zungen-, Glottis- und/oder Kehlkopfbeteiligung werden folgende Notfallmaßnahmen empfohlen:

Sofortige subkutane Gabe von 0,3–0,5 mg Epinephrin bzw. langsame intravenöse Gabe von 0,1 mg Epinephrin (Verdünnungsanweisung beachten!) unter EKG- und Blut-

druckkontrolle, im Anschluss daran systemische Glukokortikoidgabe.

Ferner wird die intravenöse Gabe von Antihistaminika (H1- und H2-Rezeptor-Antagonisten) empfohlen. Zusätzlich zur Epinephrin-Anwendung kann bei bekanntem C1-Inaktivator-Mangel die Gabe von C1-Inaktivator erwogen werden.

Der Patient muss unverzüglich ins Krankenhaus eingewiesen und mindestens 12 bis 24 Stunden lang überwacht werden. Er sollte erst entlassen werden, wenn die Symptome sich vollständig zurückgebildet haben.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer)  
ATC-Code: C09AA09

#### **Wirkmechanismus**

Fosinopril-Natrium wird in der Leber und im Magen-Darmtrakt zu Fosinoprilat hydrolysiert, welches ein 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 des vasokonstriktorisch wirksamen Angiotensin II in Gewebe und Plasma, wodurch es zur Abnahme der Aldosteron-Sekretion und somit zu einem Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration kommen kann. Aus dem Fortfall der negativen Rückkopplung von Angiotensin II auf die Reninsekretion resultiert eine Erhöhung der Plasminogenaktivität.

Da ACE auch Bradykinin, ein vasodepressorisches Peptid, abbaut, resultiert aus der Hemmung von ACE eine erhöhte Aktivität zirkulierender und lokaler Kalikrein-Kinin-Systeme (und somit eine Aktivierung des Prostaglandin-Systems). Es ist möglich, dass dieser Mechanismus an der Blutdrucksenkenden Wirkung der ACE-Hemmer beteiligt und für bestimmte Nebenwirkungen mitverantwortlich ist.

#### **Klinische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit**

##### **Hypertonie**

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

Bei hämodynamischen Untersuchungen bewirkte Fosinorm 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 Fosinorm, die maximale Wirkung wurde nach 2–6 Stunden erreicht.

Der maximale Blutdruck senkende Effekt einer definierten Fosinorm-Dosis war in der Regel nach 3–4 Wochen ersichtlich. Bei der empfohlenen täglichen Dosis bleibt die

antihypertensive Wirkung auch während Langzeittherapie erhalten.

Die blutdrucksenkenden Eigenschaften von Fosinorm und Diuretika vom Thiazid-Typ sind additiv.

## Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz wird die Wirksamkeit von Fosinorm primär mit der Suppression des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems in Zusammenhang gebracht. Die Hemmung des Angiotensin-Converting-Enzyms kann eine Senkung sowohl der Vor- wie auch der Nachlast zur Folge haben.

Im Rahmen einer kontrollierten doppelblinden Untersuchung wurden Patienten mit Herzinsuffizienz, die mit Diuretika mit und ohne Digitalisierung vorbehandelt waren, mit Fosinorm behandelt. Die Initialgabe von Fosinorm hatte einen akuten Abfall des pulmonalen Kapillarverschlussdrucks (Vorlast) und des mittleren arteriellen Blutdrucks sowie des systemischen vaskulären Widerstandes (Nachlast) zur Folge. Eine einmal tägliche Gabe von Fosinorm führte zu einem anhaltenden positiven hämodynamischen Effekt über 24 Stunden bei Patienten, die über 10 Wochen behandelt wurden. Trotz des verringerten ventrikulären Füllungsdrucks kam es zusätzlich zu einer verringerten Herzfrequenz und zu einem Anstieg des Schlagvolumen-Index im Vergleich zum Ausgangswert. Tachyphylaxie wurde nicht beobachtet.

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 Fosinorm (1 × täglich) wurde in einer randomisierten doppelblinden klinischen Studie mit 253 Kindern und Jugendlichen (6–16 Jahre) mit Bluthochdruck oder hochnormalem 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 Fosinorm. 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.

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).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Untersuchungen am Tier mit radioaktiv markierter Substanz zeigten, dass ein geringer Anteil von Fosinopril-Natrium und/oder Fosinoprilat die Blut-Hirnschranke passiert. Fosinopril-Natrium wird nach oraler Verabreichung beim Menschen zu ungefähr 36 % resorbiert. Die relative Bioverfügbarkeit aus einer Fosinorm Tablette mit 20 mg Wirkstoff beträgt 90 % bezogen auf eine orale Lösung. Bei gesunden Personen wird Fosinopril-Natrium während der ersten Passage im Magen-Darm-Trakt bzw. in der Leber zu Fosinoprilat bzw. dem Glucuronid metabolisiert. Es ist nicht bekannt, zu welchem Anteil dies im Magen-Darm-Trakt bzw. in der Leber stattfindet. Die maximale Plasmakonzentration wird dosisunabhängig ca. 3 Stunden nach Applikation erreicht. Fosinoprilat besitzt eine hohe Eiweißbindung (> 95 %) und ein relativ geringes Verteilungsvolumen (0,12 l/kg). Nach oraler Verabreichung von radioaktiv markiertem Fosinopril-Natrium liegt 70–80 % als Fosinoprilat (wirksame Substanz) vor, 20–30 % als Fosinoprilat-Glucuronid und 1–5 % als Parahydroxymetabolit von Fosinoprilat, bezogen auf die im Blutplasma gefundene Gesamtradioaktivität.

Nach einmaliger und wiederholter Einnahme einer oraler Dosis sind die pharmakokinetischen Parameter (z. B.  $C_{max}$ , AUC) direkt proportional zu den verabreichten Fosinorm-Dosen.

Bei Hochdruckpatienten mit normaler Nieren- und Leberfunktion betrug die Eliminationshalbwertszeit von Fosinoprilat ca. 11,5 Stunden, nach wiederholter Verabreichung von Fosinorm. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz betrug die effektive Eliminationshalbwertszeit 14 Stunden.

Nach intravenöser Verabreichung wurde Fosinoprilat ungefähr zu gleichen Teilen über Leber und Niere ausgeschieden. Nach oraler Verabreichung von Fosinorm (radioaktiv markiert) wurde ungefähr die Hälfte der re-

sorbierten Dosis über den Urin und über die Faeces ausgeschieden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion war die Pharmakokinetik im wesentlichen die gleiche wie bei nicht eingeschränkter Nierenfunktion (Resorption, Bioverfügbarkeit, Eiweißbindung, Metabolismus). Die Gesamtkörperclearance von Fosinorm ist bei Niereninsuffizienz etwa halbiert, ändert sich aber durch den Grad der Niereninsuffizienz unwesentlich, da eine kompensatorische Ausscheidung über die Leber/Galle erfolgt.

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 Gesamtkörperclearance von Fosinoprilat bei diesen Patienten beträgt ca. die Hälfte der bei Patienten mit normaler Leberfunktion.

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

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 Fosinorm.

Ob die AUC und  $C_{max}$  Werte für Fosinoprilat (der aktiven Form von Fosinopril-Natrium) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 16 Jahre vergleichbar sind zu den Werten bei Erwachsenen, die 20 mg Fosinorm 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

Standarduntersuchungen zum mutagenen und kanzerogenen Potential von Fosinorm verliefen negativ.

Studien an männlichen und weiblichen Ratten mit einer oralen Dosis Fosinorm, die bei den Elterntieren zu toxischen Effekten (von 15 bis 240 mg/kg/Tag) und zu Mortalität bei einer Dosis  $\geq$  60 mg/kg/Tag führten, zeigten keinen Einfluss auf die Fertilität und Fortpflanzungsfähigkeit. Es wurden keine signifikanten Auswirkungen auf Zyklus, Ovulation, Fertilität, Implantation, frühe Tragzeit, späte Tragzeit, Entbindung oder Stillzeit beobachtet. Die Paarung war bei einer Dosis von 240 mg/kg/Tag leicht verzögert, es konnte jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass diese Verzögerung aufgrund der schlechten klinischen Verfassung der männlichen Tiere auftrat. Diese Dosis ist circa 125fach höher (bezogen auf die Körperoberfläche) oder 600fach höher (bezogen auf das Körpergewicht) als die Dosis eines 50 kg schweren Menschen, der mit einer Dosis von 20 mg pro Tag behandelt wird. Fosinorm zeigte keinen Einfluss auf das Überleben, die Entwicklung, oder die Fortpflanzung des Nachwuchts.

Tierstudien zur Reproduktionstoxizität, die mit Fosinorm während der Organogenese durchgeführt wurden, haben keine teratogenen Effekte gezeigt, aber zu unerwünschten Wirkungen auf die späte Fetalentwicklung geführt (Wachstumsretardierungen und Mortalität). Andere ACE-Hemmer induzierten neben den genannten fetotoxischen Effekten auch Fehlbildungen, die überwiegend den Schädel betrafen. Es ist davon auszugehen, dass diese Entwicklungsanomalien zum Teil auf einer direkten Wirkung der ACE-Hemmer auf das fetale Renin-Angiotensin System beruhen, aber auch durch eine Hypotonie der Mutter und einer daraus resultierenden Ischämie mit einem verringerten fetalen Blutfluss und damit einer verminderten Blut- und Nährstoffversorgung des Feten bedingt sein können. Bei Ratten passiert Fosinorm und seine Metaboliten die Plazenta.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose; Mikrokristalline Cellulose; Crospovidon; Povidon K30, Octadecylhydrogenfumarat, Natriumsalz

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

*Fosinorm 10 mg*  
18 Monate

*Fosinorm 20 mg*  
24 Monate

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern!

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

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-PVDC/Alu-Blister:  
100 Tabletten

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.,  
Jankovcova 1569/2c  
170 00, Prag 7  
Tschechische Republik

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Fosinorm 10 mg 33878.01.00  
Fosinorm 20 mg 33878.02.00

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

Fosinorm 10 mg 15.01.1997 15.01.2002  
Fosinorm 20 mg 15.01.1997 15.01.2002

## 10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2016

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt