

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

FOSINIL 20 mg tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een tablet bevat 20 mg natriumfosinopril.

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 126 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

De tablet kan worden verdeeld worden in gelijke doses.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1. Therapeutische indicaties

Behandeling van arteriële hypertensie.

Behandeling van hartdecompensatie, bij voorkeur in combinatie met een diureticum.

“(zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1)”.

#### 4.2. Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

Arteriële hypertensie

- Dosering voor volwassenen: de gebruikelijke dosis is 20 mg per dag in één enkele inname.
- Dosering voor bejaarden: het valt aan te bevelen de behandeling te starten met een dosis van 10 mg. Na een maand kan deze dosis dan worden verhoogd tot 20 mg, afhankelijk van de bloeddrukrespons.

Hartdecompensatie

- Dosering voor volwassenen: de aanbevolen initiële dagdosis bedraagt 10 mg, in één keer toegediend. De dosis zal elke week worden verhoogd, afhankelijk van de klinische respons, tot 40 mg per dag wordt bereikt. Het optreden van hypotensie na toediening van de initiële dosis verhindert niet dat de doses van Fosinil niet voorzichtig mogen worden verhoogd na correctie van de hypotensie. Het effect van de initiële dosis van fosinopril (Fosinil) op de arteriële bloeddruk zal aandachtig worden gevolgd.

- Dosering bij patiënten die lijden aan nierinsufficiëntie: in geval van lichte nierinsufficiëntie, laat de dubbele eliminatieweg (lever of nieren) toe om fosinopril (Fosinil) in de gebruikelijke dosis toe te dienen. In geval van ernstige nierinsufficiëntie of bij patiënten die vooraf een diureticabehandeling hebben gekregen die niet kan worden stopgezet, bedraagt de initiële dosis 10 mg per dag. In geval van een voorafgaande diureticabehandeling, moet de inname van het diureticum ten minste 3 dagen voor het gebruik van fosinopril (Fosinil) worden stopgezet (zie rubriek 4.4).

#### *Pediatrische patiënten*

Gebruik in deze leeftijdsgroep is niet aanbevolen.

Er zijn slechts beperkt gegevens uit klinisch onderzoek met het gebruik van fosinopril bij hypertensieve kinderen van 6 jaar en ouder (zie rubriek 5.1, 5.2 en 4.8). De optimale dosering is niet vastgesteld voor kinderen, van welke leeftijd ook. Er is geen geschikte dosissterkte beschikbaar voor kinderen die minder dan 50 kg wegen.

“(zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1)”.

### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

### **4.3. Contra-indicaties**

- Ernstige nierinsufficiëntie.
- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere conversie-enzym-inhibitoren.
- Antecedenten van angioneurotisch oedeem als reactie op conversie-enzym-inhibitoren.
- Erfelijk of idiopathisch angioneurotisch oedeem.
- Patiënten die lijden aan bilaterale stenose van de nierslagaders of stenose van de nierslagader ter hoogte van een enkele nier.
- Patiënten die lijden aan een hemodynamisch significante aorta- of mitraalstenose.
- Patiënten die lijden aan een hypertrofische cardiomyopathie.
- De gelijktijdige toediening van enalaprilmaleaat en van poly (acrylonitriël, natrium-2-methylallylsulfonaat) membranen voor dialyse met hoog debiet (bv. AN 69) kan anafylactische reacties veroorzaken. Deze combinatie moet dus worden vermeden. Dit kan door gebruik te maken van verschillende geneesmiddelen (geen conversie-enzym-inhibitoren) voor de behandeling van de hypertensie en/of hartinsufficiëntie, of door gebruik te maken van een ander type van dialysemembraan (zie rubriek 4.4).
- Zwangerschap: tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Patiënten met een galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie (zeldzame erfelijke aandoeningen).
- “Het gelijktijdig gebruik van Fosinil met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).”
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met fosinopril (Fosinil) mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubriek 4.4 en 4.5).

#### 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Zwangerschap: Tijdens de zwangerschap mag niet gestart worden met een behandeling met ACE-remmers. Patiëntes die zwanger willen worden, dienen over te schakelen op een alternatieve antihypertensieve behandeling waarvan de veiligheid voor gebruik tijdens de zwangerschap werd aangetoond, tenzij een onafgebroken behandeling met een ACE-remmer als absoluut noodzakelijk wordt beschouwd. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk te worden gestopt, en, indien aangewezen, met een alternatieve behandeling te worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).
- Foetale/neonatale ziekte en mortaliteit: Het gebruik van ACE-remmers tijdens de zwangerschap kan letsels en zelfs de dood van de zich ontwikkelende foetus veroorzaken.
- Gebruik bij bejaarden: Uit klinische studies is geen verandering in de doeltreffendheid of de tolerantie gebleken die verband houden met de leeftijd. Een grotere gevoeligheid van sommige ouderen kan echter niet worden uitgesloten. Voor deze patiënten valt het echter aan te bevelen om een lagere initiële dosis te gebruiken (zie rubriek 4.2). De dagelijkse dosis zal daarna worden aangepast op basis van de bloeddrukrespons die is verkregen.
- Bij pediatrie patiënten: Door gebrek aan klinische gegevens bij *pediatrische patiënten*, wordt het gebruik van fosinopril (Fosinil) afgeraden.
- Bij patiënten die lijden aan nierinsufficiëntie: Door zijn dubbele eliminatieweg, via de lever en de nieren, kan fosinopril (Fosinil) worden toegediend in de gebruikelijke dosis (zie rubriek 4.2) in geval van lichte tot matige nierinsufficiëntie. Bij deze zieken omvat de normale medische praktijk een periodieke controle van de kaliëmie en van de creatinemie.
- Bij patiënten die lijden aan leverinsufficiëntie: In geval van leverinsufficiëntie kunnen de plasmaspiegels van fosinopril (Fosinil) verhoogd zijn. In een studie bij patiënten met alcoholcirrose of galblaascirrose was de totale klaring van fosinoprielaat afgenomen en de plasma AUC praktisch verdubbeld.
- Leverfalen: ACE-remmers werden zelden geassocieerd met een syndroom dat begint met cholestatische geelzucht en evolueert tot fulminante levernecrose en (soms) tot de dood. Het mechanisme van dit syndroom is niet gekend. Patiënten die ACE-remmers krijgen en die geelzucht of een opvallende toename van leverenzymen ontwikkelen, moeten de inname van de ACE-remmer stopzetten en gepaste medische opvolging krijgen.

- Bij patiënten die lijden aan hypertensie zonder verwickelingen: Natriumfosinopril werd zelden geassocieerd met hypotensie bij patiënten met hypertensie zonder verwickelingen. Net als bij andere ACE-remmers is symptomatische hypotensie het meest waarschijnlijk bij patiënten met een natrium/volume-depletie, zoals patiënten die een zware diureticabehandeling en/of natriumdieet volgen, of patiënten die een nierdialyse ondergaan. De volume- en/of natriumdepletie moet worden gecorrigeerd alvorens een behandeling met fosinopril op te starten. Een voorbijgaande hypotensieve respons is geen contra-indicatie voor een nieuwe dosis die na het aanvullen van zout en/of volume probleemloos kan worden verstrekt.

Bij arteriële hypertensie moet, in geval van een voorafgaande diureticabehandeling, de inname van het diureticum minstens 3 dagen zijn stopgezet alvorens fosinopril op te starten, om later indien nodig de diureticabehandeling te hernemen. Als dat niet mogelijk is, begint u de behandeling met een initiële dosis van fosinopril 10 mg en past u ze aan afhankelijk van de verkregen bloeddrukrespons.

- Bij patiënten die lijden aan renovasculaire hypertensie: De behandeling voor renovasculaire arteriële hypertensie is revascularisatie. Niettemin kan fosinopril (Fosinil) nuttig zijn voor de zieke met renovasculaire hypertensie, in afwachting van de corrigerende interventie of wanneer deze interventie niet mogelijk is. De behandeling moet dan voorzichtig worden gestart en de nierfunctie zal worden gecontroleerd. Bij bilaterale stenose van de nierslagaders, of een stenose van de nierslagader naar een enkele nier, zijn gevallen van acute nierinsufficiëntie opgetreden die in het algemeen omkeerbaar waren. Bij patiënten die lijden aan een stenose van de nierslagaders, kan de blokkering van het renine-angiotensinesysteem door een conversie-enzym-inhibitor een bruske bloeddrukdaling veroorzaken, vooral bij de eerste inname en in de loop van de twee eerste behandelingsweken. Er moet dus met een lage dosis worden gestart.

Bij hypertensieve patiënten met stenose van de nierslagaders naar een of beide nieren kan tijdens de behandeling met een ACE-remmer een verhoging van het bloed ureum stikstof en het serumcreatinine optreden. Deze verhogingen verdwijnen gewoonlijk zodra de behandeling wordt stopgezet. Bij dergelijke patiënten moet de nierfunctie tijdens de eerste weken van de behandeling goed worden opgevolgd.

Sommige hypertensie-patiënten zonder vastgestelde vasculaire nieraandoening ontwikkelen een verhoging van het bloed ureum stikstof en het serumcreatinine, gewoonlijk beperkt en voorbijgaand, wanneer fosinopril gelijktijdig met een diureticum wordt toegediend. Dit effect is waarschijnlijker bij patiënten met een bestaande nierafwijking. Een verlaging van de dosis natriumfosinopril kan vereist zijn.

Bij patiënten met ernstig congestief hartfalen waarbij de nierfunctie afhangt van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, kan een behandeling met een ACE-remmer worden geassocieerd met oligurie en/of progressieve azotemie en meer zeldzaam, met acute nierinsufficiëntie en/of overlijden.

- Bij patiënten die hemodialyse ondergaan: Er kunnen anafylactische reacties optreden bij gebruik van membranen op basis van polyacrylonitriël ("AN 69"). Bij dergelijke

patiënten dient een ander antihypertensivum of een ander hemodialysemembraan te worden gebruikt. Wellicht kan symptomatische hypotensie optreden.

- Bij patiënten met hyponatriëmie en/of hypovolemie: (zoals bijvoorbeeld bij patiënten onder een strikt natriumarm dieet en/of een agressieve diureticumbehandeling). Een belangrijke water- en natriumdepletie veroorzaakt een stimulering van het renine-angiotensinesysteem.

Hyponatriëmie en/of hypovolemie moet worden gecorrigeerd voorafgaand aan de start van een behandeling met fosinopril (Fosinil). Bij deze patiënten zal wellicht symptomatische hypotensie optreden. Een voorbijgaande hypotensieve reactie vormt geen contra-indicatie voor de toediening van bijkomende doses, na correctie van de hypovolemie en/of de hyponatriëmie. In deze bijzondere gevallen valt het aan te bevelen de plasmacreatinine te doseren vóór en een maand na de start van de behandeling met Fosinil.

- Bij patiënten die lijden aan hartdecompensatie: Bij patiënten die aan congestieve hartdecompensatie lijden die al dan niet gepaard gaat met nierinsufficiëntie, kan een behandeling met een conversie-enzymh inhibitor een sterke hypotensie veroorzaken, eventueel gepaard gaand met een oligurie of azotemie en meer zeldzaam, met acute nierinsufficiëntie en overlijden. Bij deze patiënten moet de start van de behandeling met fosinopril (Fosinil) onder strikt medisch toezicht gebeuren. De patiënten zullen zorgvuldig worden opgevolgd tijdens de twee eerste weken en telkens als de dosis fosinopril (Fosinil) en/of die van het diureticum wordt gewijzigd. Bij bepaalde normotensieve of hypotensieve patiënten die lijden aan hartdecompensatie en die hyponatriëmie hebben of die reeds diuretica krijgen, in het bijzonder bij patiënten die hun diureticabehandeling recent hebben gestart, moet de dosis van het diureticum worden verminderd. De hypotensie vormt op zich geen reden om de toediening van fosinopril te onderbreken. Een matige daling van de systemische bloeddruk wordt vaak vastgesteld en is wenselijk wanneer een behandeling op basis van fosinopril wordt gestart voor de hartdecompensatie. Deze bloeddrukdaling is groter bij het begin van de behandeling; het effect stabiliseert zich na één of twee weken en de bloeddruk keert in het algemeen terug naar de waarden van voor de behandeling, zonder afbreuk te doen aan de therapeutische doeltreffendheid.

- Overgevoeligheid/angio-oedeem:

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico op angio-oedeem. Behandeling met sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis fosinopril (Fosinil) worden gestart.

Behandeling met fosinopril (Fosinil) mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of de tong, met of zonder ademhalingsproblemen) (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid is geboden bij het starten van een behandeling met racecadotril, mTORremmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine bij een patiënt die een ACEremmer gebruikt.

- Diverse rubrieken:

1. Serumkalium:

ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken door onderdrukking van de vrijgifte van aldosteron. Bij patiënten met een normale nierfunctie is het effect doorgaans niet significant. Hyperkaliëmie kan echter voorkomen bij patiënten met een verminderde nierfunctie en/of bij patiënten die kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), kaliumsparende diuretica, trimethoprim of co-trimoxazol (ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) of, in het bijzonder, aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers gebruiken. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen met voorzichtigheid toegepast te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, waarbij de serumkaliumspiegels en de nierfunctie gemonitord moeten worden (zie rubriek 4.5).

2. Hoest:

Hoest werd gemeld bij het gebruik van ACE-remmers, inclusief fosinopril.

De hoest is typisch niet-productief, aanhoudend en verdwijnt na het stopzetten van de behandeling. Hoest veroorzaakt door ACE-remmers moet worden overwogen bij de differentiële diagnose van hoest.

3. Overgevoeligheid / Quincke-oedeem:

In zeldzame gevallen werden bij enkele patiënten behandeld met conversie-enzym-inhibitoren, waaronder fosinopril, Quincke-oedemen vastgesteld. Fosinopril (Fosinil) zal onmiddellijk worden stopgezet en de patiënt zal aandachtig worden gevolgd tot het oedeem verdwijnt. De zwellingen die beperkt bleven tot het aangezicht, en de mucoze membranen van de mond, de lippen en extremiteiten verdwenen gewoonlijk na het stopzetten van de behandeling met fosinopril; in enkele gevallen was een medische behandeling vereist (gebruik van antihistaminica).

Als het Quincke-oedeem de tong, de glottis of de larynx aantast, kan het een obstructie in de luchtwegen veroorzaken en het leven van de patiënt bedreigen. Een spoedbehandeling moet dan onmiddellijk worden opgestart. In dit geval zal onmiddellijk een subcutane injectie van 0,3 ml tot 0,5 ml adrenaline verdund tot 1/1000 worden gegeven en een symptomatische behandeling worden gestart.

4. Neutropenie/agranulocytose:

De angiotensineconversie-enzym-inhibitoren werden zelden geassocieerd met agranulocytosen en medullaire depressies. Deze fenomenen komen frequenter voor bij patiënten met nefropathie, in het bijzonder als ze gepaard gaan met een vasculaire collagenose, zoals systemische lupus erythematoses of sclerodermie, en/of bij patiënten die een immunosuppressief geneesmiddel krijgen.

Bij dergelijke patiënten moet een controle van het aantal witte bloedcellen worden overwogen.

5. Chirurgie/anesthesie:  
Fosinopril (Fosinil) kan de hypotensieve effecten van anesthetica versterken en zo een hypotensie veroorzaken die zal worden gecorrigeerd door een volumische expansie.
6. Anafylactische reacties:
  - Anafylactische reacties in geval van desensibilisatie:  
Twee gevallen werden beschreven bij de toediening van een andere conversie-enzym-inhibitor (enalapril) in de loop van een desensibilisatie voor hymenoptera-gif. Bij dezelfde patiënten konden deze reacties worden vermeden door de ACE-remmer tijdelijk stop te zetten, maar ze traden terug op bij het per ongeluk weer opstarten. Daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten die met ACE-remmers behandeld worden en een desensibilisatieprocedure ondergaan.
  - Anafylactische reacties bij blootstelling aan membranen tijdens high-flux dialyse/LDL-afereze:  
Anafylactische reacties werden vastgesteld bij patiënten gedialyseerd met high-flux membranen terwijl ze met een ACE-remmer werden behandeld. Anafylactische reacties werden ook gemeld bij patiënten die werden behandeld met LDL-afereze met dextraansulfaatabsorptie. Bij deze patiënten moet het gebruik van een ander type dialysemembraan of een andere klasse geneesmiddelen worden overwogen. Indien een LDL-afereze noodzakelijk is, moet de behandeling met de conversie-enzym-inhibitoren tijdelijk worden stopgezet.
7. Angio-oedeem van de darm  
Angio-oedeem van de darm werd zelden gemeld bij patiënten behandeld met ACE-remmers. Deze patiënten boden zich aan met buikpijn (met of zonder misselijkheid en braken); in sommige gevallen was er geen voorgeschiedenis van een faciaal angio-oedeem en de C-1 esterasespiegels waren normaal. Het angio-oedeem werd gediagnosticeerd door procedures zoals een abdominale CT-scan of een echografie, of tijdens een operatie, en de symptomen verdwenen na het stopzetten van de ACE-remmer. Angio-oedeem van de darm zou moeten worden overwogen bij de differentiële diagnose van patiënten onder ACE-remmers die zich aanbieden met buikpijn.
8. Lactose  
Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.
9. Natrium  
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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

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

wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

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

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

#### **4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

**Diuretica:** Bepaalde patiënten die al een diureticum krijgen, in het bijzonder als deze behandeling recent werd gestart, en patiënten onder een streng zoutdieet of dialyse, kunnen nu en dan een sterke daling van de bloeddruk ervaren, gewoonlijk binnen het uur na het toedienen van de eerste dosis natriumfosinopril. Het risico van symptomatische hypotensie kan worden verkleind door het gebruik van het diureticum stop te zetten 3 dagen voor het opstarten van de behandeling met fosinopril (Fosinil).

##### **Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers**

Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met fosinopril (Fosinil) worden behandeld. Kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers kunnen een significante verhoging van het serumkalium veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van fosinopril (Fosinil) met andere middelen die het serumkalium verhogen, zoals trimethoprim en co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat bekend is dat trimethoprim een kaliumsparende diureticum is zoals amiloride. Daarom wordt een combinatie van fosinopril (Fosinil) en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, moeten deze middelen met voorzichtigheid gebruikt worden, met regelmatige controle van de serumkaliumspiegel.

**Immunosuppressiva en leukopenie:** De combinatie van fosinopril (Fosinil) met immunosuppressieve geneesmiddelen en/of geneesmiddelen met een leukopenieveroorzakend potentieel moet worden vermeden.

**Neuroleptica en imipramine-antidepressiva:** Zoals bij alle antihypertensiva, vergroot de combinatie met een neurolepticum of een imipramine-antidepressivum het risico van orthostatische hypotensie.

**Remmers van endogene prostaglandinesynthese :** er werd gemeld dat indomethacine het bloeddrukverlagende effect van andere ACE-remmers kan verminderen, vooral in gevallen van hypertensie met lage renine niveaus. Andere niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (bijvoorbeeld aspirine) en selectieve COX-2 remmers kunnen een gelijkaardig effect uitoefenen. <sup>1</sup> Bij oudere patiënten, bij patiënten met volumedepletie (inclusief hen die diuretische therapie ondergaan) of met een verminderde nierfunctie, kan gelijktijdige toediening van NSAID's, inclusief selectieve COX-2 remmers, met ACE-remmers, inclusief fosinopril, leiden tot een verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen. Deze effecten zijn gewoonlijk reversibel. Regelmatig toezicht van de nierfunctie bij patiënten die fosinopril en NSAID therapie ontvangen. <sup>2</sup>

**Lithium:** Verhoogde serumlithiumspiegels en het risico van lithiumtoxiciteit werden gerapporteerd bij patiënten die gelijktijdig ACE-remmers en lithium kregen toegediend. Het gelijktijdig toedienen van natriumfosinopril en lithium moet voorzichtig gebeuren, en een frequente controle van de serumlithiumspiegels is aanbevolen.

**Antidiabetica (insuline en orale antidiabetica: sulfonyleurea en biguaniden):** De gelijktijdige toediening van angiotensineconversie-enzym-inhibitoren en antidiabetica (insuline, perorale antidiabetica: sulfonyleurea en biguaniden) kan het hypoglykemiërende effect van deze laatste versterken. Er werden zeldzame gevallen van hypoglykemie in associatie met het gebruik van conversie-enzym-inhibitoren gerapporteerd. Dit fenomeen zou vooral optreden in de eerste weken van het gelijktijdige gebruik en bij patiënten met nierinsufficiëntie. Daarom kan een verlaging van de dosis van antidiabetica (insuline en antidiabetica per os) noodzakelijk zijn bij gelijktijdig gebruik van conversie-enzym-inhibitoren.

**Antacida:** antacida kunnen de absorptie van fosinopril (Fosinil) verstoren. Daarom wordt aanbevolen om de antacida en fosinopril (Fosinil) te gebruiken met een onderling interval van 2 uur.

#### **Ciclosporine**

Hyperkaliëmie kan voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en ciclosporine. Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.

#### **Heparine**

Hyperkaliëmie kan voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en heparine. Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.

**Interferentie met serologische tests:** Natriumfosinopril kan een foutieve lage meting van serumdigoxinespiegels veroorzaken bij tests die gebruikmaken van de koolabsorptiemethode. Andere kits, op basis van de “antibody coated-tube”-methode, kunnen als alternatief worden gebruikt. De behandeling met natriumfosinopril zou enkele dagen voor het uitvoeren van tests van de bijnierfunctie onderbroken moeten worden.

**Klinische studies:** “De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren, in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).”

**Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen:** Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege het verhoogde risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

## **4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

## *Zwangerschap*

Het gebruik van ACE-remmers wordt tijdens het eerste trimester van de zwangerschap niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Het gebruik van ACE-remmers is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Het epidemiologische bewijs voor het risico van teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap was niet overtuigend; een kleine toename van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Tenzij voortzetting van de behandeling met ACE-remmers van essentieel belang wordt geacht, moeten patiëntes die een zwangerschap plannen, worden overgezet op een andere hypertensieve behandeling waarvan is vastgesteld dat het gebruik ervan in de zwangerschap veilig is. Zodra een zwangerschap wordt vastgesteld moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk worden gestaakt, en moet indien nodig met een andere behandeling worden gestart.

Van blootstelling aan behandeling met ACE-remmers tijdens het tweede en derde trimester is bekend dat het bij de mens foetotoxiciteit veroorzaakt (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraging van de ossificatie van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie ook rubriek 5.3).

Als vanaf het tweede trimester van de zwangerschap blootstelling aan ACE-remmer heeft plaatsgevonden, wordt echografische controle van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Baby's van wie de moeder ACE-remmers heeft gebruikt, moeten zorgvuldig op hypotensie worden gecontroleerd (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

### *Borstvoeding*

Fosinopril wordt waargenomen in moedermelk. Gezien het gebrek aan informatie over het gebruik van Fosinil tijdens de borstvoeding is Fosinil niet aanbevolen en zijn alternatieve behandelingen met een beter aangetoond veiligheidsprofiel tijdens de borstvoeding meer aangewezen, vooral wanneer de borstvoeding wordt gegeven aan een pasgeboren of premature baby.

## **4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er zijn geen studies uitgevoerd over de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Bepaalde bijwerkingen (hypotensie, duizeligheid en andere) zijn elementen waarmee rekening moet worden gehouden bij het besturen van een auto of het gebruik van machines.

## **4.8. Bijwerkingen**

Bij placebogecontroleerde klinische tests bij 633 hypertensieve patiënten met fosinopril, bedroeg de gewoonlijke duur van de behandeling twee tot drie maanden. Bij 3,3% van de patiënten onder fosinopril en bij 1,2% onder placebo moest de behandeling vanwege de bijwerkingen worden stopgezet.

Bij placebogecontroleerde klinische tests bij patiënten met hartdecompensatie, bedroeg de gewoonlijke duur van de behandeling drie tot zes maanden. Bij 8,0% van de patiënten onder fosinopril en bij 7,5% onder placebo moest de behandeling vanwege de bijwerkingen worden stopgezet.

De onderstaande lijst met bijwerkingen wordt gepresenteerd met de systeemorgaanklasse, MedDRA-voorkeurterm, en de frequentie volgens de volgende frequentiecategorieën: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10000$ ), en niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens).

<b>Systeemorgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>MedDRA-terminologie</b>
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	Vaak	Bovenste luchtweginfectie, faryngitis, rhinitis, virusinfectie
	Niet bekend	Pneumonie, laryngitis, sinusitis, tracheobronchitis
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	Niet bekend	Lymfadenopathie, leukopenie, neutropenie, eosinofilie
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Niet bekend	Jicht, eetluststoornis, gewichtsschommeling, verminderde eetlust, hyperkaliëmie
<i>Psychische stoornissen</i>	Vaak	Stemmingswisselingen, slaapstoornis
	Niet bekend	Depressie, abnormaal gedrag, verwardheid
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Vaak	Duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie
	Soms	Syncope
	Niet bekend	Cerebraal infarct, transient ischemic attack, tremor, evenwichtsstoornis, geheugen vermindering, somnolentie, cerebrovasculair accident
<i>Oogaandoeningen</i>	Vaak	Oogaandoening, visuele stoornis
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	Niet bekend	Tinnitus, vertigo, oorpijn
<i>Hartaandoeningen</i>	Vaak	Aritmie, hartkloppingen, angina pectoris
	Niet bekend	Hartstilstand, myocardinfarct, tachycardie, hart- en ademhalingsstilstand, geleidingsstoornis
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Vaak	Hypotensie, orthostatische hypotensie
	Soms	Shock
	Niet bekend	Hypertensieve crisis, perifere vasculaire ziekte, bloeding, hypertensie, overmatig blozen
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	Vaak	Hoesten, bijholteaandoening
	Niet bekend	Dyspneu, bronchospasme, longstuwing, dysfonie, bloedneus, sinusitis, pijnlijke pleuritis
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	Vaak	Misselijkheid, braken, diarree, buikpijn, dyspepsie, dysgeusie

	Niet bekend	Pancreatitis, gezwollen tong, dysfagie, mondaandoening, uitgezette buik, constipatie, flatulentie, droge mond
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	Niet bekend	Hepatitis
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Vaak	Rash
	Soms	Angioedeem
	Niet bekend	Hyperhidrose, ecchymose, pruritus, dermatitis, urticaria
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	Vaak	Skeletspierstelselpijn, myalgie
	Niet bekend	Spierzwakte, artritis
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	Vaak	Urinelozingsaandoening
	Niet bekend	Nierfalen
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	Vaak	Seksuele disfunctie
	Niet bekend	Prostaataandoening
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Vaak	Vermoeidheid, borstkaspijn, oedeem, asthenie
	Niet bekend	Perifeer oedeem, pijn, pyrexie
<i>Onderzoeken</i>	Niet bekend	Gewichtstoename, leverfunctietest abnormaal

Uit klinische tests met natriumfosinopril blijkt dat de incidentie van bijwerkingen bij ouderen ( $\geq 65$  jaar) vergelijkbaar was met die bij jongere patiënten.

Bij 0,3% van de behandelde patiënten moest de behandeling wegens de hypotensie en de syncope worden stopgezet.

Een complex van hoestsymptomen, bronchospasme en eosinofilie werd gemeld bij 2 patiënten die werden behandeld met fosinopril.

Veiligheidsgegevens voor de pediatrie populatie onder fosinopril zijn nog beperkt, omdat slechts een korte-termijn blootstelling werd geëvalueerd. In een gerandomiseerde klinische test bij 253 kinderen en adolescenten tussen 6 en 16 jaar traden gedurende de 4 weken durende dubbelblinde fase de volgende bijwerkingen op: hoofdpijn (13,9%), hypotensie (4,8%), hoesten (3,6%) en hyperkaliëmie (3,6%), verhoogde serumcreatininespiegels (9,2%), verhoogde serumcreatininekinasespiegels (2,9%). Afwijkend van de volwassenen zijn de in deze studie gerapporteerde verhoogde CK (zelfs voorbijgaand en zonder klinische symptomen). De lange-termijneffecten van fosinopril op de groei, puberteit, en de algemene ontwikkeling werden nog niet bestudeerd.

Op biologische vlak kan een heel discrete daling van de hemoglobine worden vastgesteld die bij het begin van de behandeling optreedt. In uitzonderlijke gevallen kunnen de conversie-enzym-inhibitoren nefrotoxiciteit veroorzaken. Zeldzame gevallen van geelzucht werden beschreven bij gebruik van conversie-enzym-inhibitoren. Indien geelzucht optreedt, moet de behandeling worden onderbroken en moet de geelzucht op adequate wijze worden behandeld.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### **4.9. Overdosering**

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van een overdosering met natriumfosinopril; de behandeling moet op de symptomen gericht en ondersteunend zijn. De behandeling met natriumfosinopril moet worden stopgezet en de patiënt moet goed worden opgevolgd. Maatregelen die worden gesuggereerd, omvatten het laten braken en/of een maagspoeling, en het corrigeren van de hypotensie via de gevestigde procedures.

Fosinopril wordt zwak uit het lichaam verwijderd door hemodialyse of peritoneale dialyse. De klaring bedraagt respectievelijk 2 en 7% van de ureumklaring in geval van hemodialyse of peritoneale dialyse.

Een belangrijke hypotensie kan worden behandeld door de patiënt een liggende houding te laten aannemen met het hoofd naar beneden, en naar behoefte door een IV-perfusie van isotonisch serum of gelijk welk andere middel voor volemische expansie.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1. Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Angiotensineconversie-enzymremmer, ATC-code: C09AA09

##### Werkingsmechanisme

Fosinopril is een krachtige langdurig werkende remmer van het conversie-enzym dat angiotensine I omzet in angiotensine II.

Het is een pro-geneesmiddel dat snel en volledig wordt gehydrolyseerd, voornamelijk ter hoogte van het maag-darmslijmvlies en gedeeltelijk ter hoogte van de lever, in een actief metaboliet: fosinopriilaat.

Het conversie-enzym katalyseert de transformatie van angiotensine I in angiotensine II, een krachtig vaatvernauwend middel.

Door de activiteit van het conversie-enzym te remmen, vermindert fosinopriilaat de concentraties van angiotensine II, en secundair de secretie van aldosteron. Dit leidt tot een vermindering van de vasoconstrictie en tot een vermindering van de retentie van zout en water.

De remming van het conversie-enzymremmer interfereert ook met de degradatie van bradykinine (een krachtige vaatvernauwer); de verhoging van de bradykinine zou gedeeltelijk kunnen bijdragen tot het antihypertensieve effect van fosinopril.

Bij patiënten die lijden aan hartdecompensatie, zou het gunstige effect van fosinopril te danken zijn aan de remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem; de remming van het

angiotensineconversie-enzym veroorzaakt een daling van de preload en de afterload.

De activiteit van de conversie-enzym-inhibitor in het plasma wordt tot  $\geq 90\%$  geremd in de periode van 2 tot 12 uur na de toediening van doses gaande van 10-40 mg fosinopril. Na 24 uur

blijft de activiteit van de plasmaconversie-enzym-inhibitor beperkt tot 85 en 93% voor dezelfde doseringen.

#### Arteriële hypertensie

Bij de hypertensieve patiënt oefent fosinopril dat in één inname per dag wordt toegediend, een maximaal hypotensief effect uit tussen het 3<sup>e</sup> en 6<sup>e</sup> uur. Dit effect duurt 24 uur.

De daling van de arteriële bloeddruk, die in zittende of liggende houding wordt gemeten bij de therapeutische doses, bedraagt 8-9 mm Hg voor de systolische arteriële druk en 6-7 mm Hg voor de diastolische arteriële druk. Deze vermindering wordt gecorrigeerd ten opzichte van de verkregen waarde na toediening van een placebo.

De daling van de arteriële druk wordt snel bereikt. De bloeddruknormalisatie wordt behaald na 1 maand en blijft over het algemeen behouden zonderontsnapping.

Door de dubbele eliminatieweg van fosinopril (lever en nier) is het een originele conversie-enzym-inhibitor die gemakkelijker kan worden gebruikt door alle hypertensieve patiënten, in het bijzonder door bejaarden en door patiënten met lever- of nierinsufficiëntie. Dit geldt in zoverre de nierinsufficiëntie niet ernstig is (creatinineklaring < 15 ml/min.). De doeltreffendheid van het product wordt niet beïnvloed door het geslacht noch door de leeftijd of het gewicht. De bruske stopzetting van het product veroorzaakt geen terugstuiteffect.

#### Hartdecompensatie

Bij patiënten met een hartdecompensatie die wordt behandeld met een diureticum, veroorzaakt fosinopril een daling van de pulmonale capillaire druk (preload), van de gemiddelde arteriële druk en van de systemische vasculaire weerstand (afterload). De toestand van elke patiënt zal worden geëvalueerd en de associatie met digoxine zal worden gestart, indien dat nuttig wordt geacht.

Een enkele dagelijkse inname laat toe een gunstig effect aan te houden op hemodynamisch vlak, zelfs 24 uur na de toediening en dit na een behandeling van 10 weken. De hartslag is gedaald en het ejectionvolume verhoogd, ondanks een daling van de intraventriculaire druk. Er werd geen tachyfylixie vastgesteld. De tolerantie bij inspanning, gemeten 24 uur na de toediening van een dagelijkse inname in placebogecontroleerde studies, is verbeterd, ongeacht of er al dan niet tegelijk digoxine wordt toegediend. Een verbetering van de klinische manifestaties van de hartdecompensatie zoals dyspneu, paroxystische dyspneu en vermoeidheid, wordt eveneens vastgesteld bij een behandeling met fosinopril.

In placebogecontroleerde studies, is de noodzaak om diuretica te gebruiken statistisch kleiner bij patiënten die fosinopril innemen. De ernst van de hartdecompensatie, gemeten aan de hand van de criteria van de New York Heart Association, neemt af.

Daling van de bloeddruk met een lage (0,1 mg/kg), medium (0,3 mg/kg) en hoge (0,6 mg/kg) doeldosis van fosinopril eenmaal daags werd geëvalueerd in een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek met 252 kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6-16 jaar met hypertensie of hoog- normale bloeddruk. Op het einde van de vier weken durende behandeling, was de gemiddelde daling in systolische bloeddruk vergelijkbaar voor kinderen die behandeld werden met de lage, medium en hoge doses fosinopril. **Er werd geen dosis-respons verhouding aangetoond tussen de drie doses. De optimale dosering is niet vastgesteld voor kinderen, van welke leeftijd ook. Er is geen geschikte dosissterkte beschikbaar voor kinderen die minder dan 50 kg wegen.**

“In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET - Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial en VA NEPHRON-D - The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VANEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie. In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.”

## 5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie: Het absorptiepercentage is gemiddeld 36%. De aanwezigheid van voedingsmiddelen wijzigt de geabsorbeerde hoeveelheid niet.

Biotransformatie: Na orale toediening wordt de piek van de plasmaconcentratie van fosinopriilaat na 3 uur bereikt. Na orale toediening van gemarkeerd fosinopril, wordt 75% teruggevonden in de vorm van fosinopriilaat in het plasma, 20 tot 30% in de vorm van geconjugeerd glucoron en 1-5% in de vorm van een metaboliet van p-hydroxyfosinopriilaat die echter een even krachtige remmer van het conversie-enzym is als fosinopriilaat.

Distributie: Het product heeft een laag distributievolume. Uit studies bij dieren blijkt dat het product de bloed-hersenbarrière niet doorbreekt, maar wel de placenta. Fosinopriilaat is voor ongeveer 95% gehecht aan plasmaproteïnen en is weinig gebonden aan bloedcellen.

Eliminatie: De eliminatie van fosinopriilaat gebeurt in gelijke delen door de lever en de nieren. De plasmahalfwaardetijd bedraagt 12 uur in het geval van hypertensie en 14 uur in het geval van hartdecompensatie.

Na intraveneuze toediening gebeurt de eliminatie van fosinopriilaat in gelijke delen door de lever en de nieren. Bij hypertensieve patiënten met normale nier- en leverfunctie bedraagt de halfwaardetijd 11,5 uur.

In geval van nier- of leverinsufficiëntie, en bij bejaarden, is weinig verandering in de farmacokinetische parameters te merken: in geval van nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) wordt een vermindering met de helft van de totale klaring van fosinopriilaat vastgesteld. Deze vermindering van de klaring wordt echter niet beïnvloed door de ernst van de nierinsufficiëntie. De vermindering van de nierklaring wordt gecompenseerd door een toegenomen excretie via de lever en de gal, wat de zwakke verhoging verklaart van de zone onder de curve die wordt vastgesteld in geval van nierinsufficiëntie. In geval van galblaascirrose

of alcoholcirrose kan, hoewel de omvang van de fosinoprilhydrolyse niet wordt beïnvloed, een vertraging worden vastgesteld die leidt tot een vermindering van de totale klaring van het product met ongeveer 50% ten opzichte van patiënten met een normale leverfunctie.

Fosinopril is niet gemakkelijk dialyseerbaar. De klaring bedraagt respectievelijk 2 en 7% van de ureumklaring in geval van hemodialyse of peritoneale dialyse.

Een farmacokinetisch onderzoek met 19 hypertensieve patiënten in de leeftijd van 6 tot 16 jaar die 0,3 mg/kg fosinopril oplossing kregen, heeft beperkte farmacokinetische gegevens opgeleverd voor kinderen en adolescenten.

Of de AUC en C<sub>max</sub> waarden van fosinopriilaat (actieve vorm van fosinopril) bij kinderen van 6 tot 16 jaar vergelijkbaar zijn met de waarden die werden waargenomen bij volwassenen die 20 mg fosinopril oplossing kregen, dient nog te worden aangetoond.

De terminale eliminatiehalfwaardetijd voor fosinopriilaat was 11-13 uur en was vergelijkbaar in studies van alle fasen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Studies die gedurende twee jaar werden uitgevoerd bij ratten en muizen tot doses die tot 400 mg/kg gaan, hebben geen carcinogeen effect aan het licht gebracht. Noch natriumfosinopril noch actief fosinopriilaat hebben een mutageen effect aan het licht gebracht tijdens de microbiële mutageniciteitstest van Ames, tijdens de geavanceerde mutatie-test in het lymfoom van een muis of tijdens de test van de conversie van het mitotische gen. Fosinopril had geen genotoxisch effect bij de test in de micronucleus van een muis *in vivo* of bij de cytogenetische test in het beenmerg van een muis *in vivo*. Tijdens de cytogenetische test in een ovariumcel van een cavia, verhoogde fosinopril de chromosoomafwijkingen tijdens een test zonder metabole activiteit met een concentratie die toxisch was voor de cellen. Er was echter geen verhoging van de chromosoomafwijkingen bij lagere concentraties zonder metabole activiteit of bij een concentratie met metabole activiteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1. Lijst van hulpstoffen**

Lactose - microkristallijne cellulose - polyvidon - crospovidon - natriumstearylfumaraat.

### **6.2. Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3. Houdbaarheid**

2 jaar

### **6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren bij kamertemperatuur (15 – 25°C).

## **6.5. Aard en inhoud van de verpakking**

Fosinil 20 mg tabletten is beschikbaar in dozen van 28 of 56 deelbare tabletten in PVC/PVDC/Alu blisterverpakkingen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten

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

Bausch Health Ireland Limited  
3013 Lake Drive Citywest Business Campus  
Dublin 24, D24 PPT3  
Ierland

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

BE157927

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 mei 1993

Datum van laatste hernieuwing: 6 maart 2007

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum goedkeuring: 01/2025