

Fosinopril

C09AA09, januari 2018

Indicatie

Hypertensie en hartfalen.

Standpunt Ephor

In het rapport over de ACE-remmers van december 2017 wordt **fosinopril** door Ephor als behandeling van hypertensie niet geadviseerd wegens ontbreken van bewijs van effectiviteit bij ouderen. Voor de indicatie hartfalen wordt **fosinopril** door Ephor niet geadviseerd wegens ontbreken van bewijs van effectiviteit bij ouderen.(1)

Fosinopril is geregistreerd voor de indicaties hypertensie en behandeling van symptomatisch hartfalen.(2) Fosinopril is sinds 1992 internationaal in de handel. De actieve metabooliet fosinopriilaat remt het 'angiotensine convertering enzyme' dat angiotensine I omzet in angiotensine II. Door perifere vaatverwijding neemt de voor- en nabelasting van het hart af en daalt de bloeddruk.(3)

Ervaring: er zijn geen aparte data van oude patiënten bestudeerd in RCTs.

Effectiviteit:

Hypertensie: Er zijn geen placebogecontroleerde studies of andere gecontroleerde studies over de effectiviteit en veiligheid bij ouderen beschikbaar.

Hartfalen: Fosinopril is alleen in combinatie met een diureticum geregistreerd voor deze indicatie. In een RCT (fase III-studie) zorgt fosinopril bij dialysepatiënten (gemiddeld 67 jaar) voor minder, maar niet significant, aantal ernstige cardiovasculaire events.(4) Er zijn geen andere gecontroleerde studies bij ouderen gevonden.

Bijwerkingen: bij een eerste gift van fosinopril bij een bestaande behandeling met diuretica kan ernstige hypotensie optreden, dit verhoogt het valrisico bij ouderen. Vaak optredende bijwerkingen zijn duizeligheid of misselijkheid.

Interactiepotentieel: middel groot met 5-10 geneesmiddelen (groepen).

Farmacokinetiek: geen studies bij ouderen gevonden.

Dosering: geen dosisaanpassing op basis van leeftijd. Een startdosering van 5 mg wordt geadviseerd.

Gebruiksgemak: 1x daagse dosering. De tabletten mogen worden fijngemalen.

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

196 patiënten, gemiddelde leeftijd 67 jaar.(4)

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-databank 2016)?
65-74 jaar: 11.029 mannen en 7.040 vrouwen.

≥75 jaar: 9.802 mannen en 9.613 vrouwen.

Effectiviteit

Hypertensie

Er zijn geen studies bij ouderen gevonden.

Hartfalen

Fosinopril (5-20 mg/dag) geeft in vergelijking met placebo bij oudere dialyse patiënten (gemiddelde leeftijd 67 jaar) met linker ventrikel hypertrofie (ejectiefractie niet bekend) een geringe verbetering voor het primaire eindpunt fatale en niet-fatale ernstige cardiovasculaire events (RR 0,93 95% BI 0,68-1,26). Het verschil is niet significant.(4)

Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Niet beschikbaar voor ouderen.

Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

Niet bekend.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Niet bekend.

Bijwerkingen en veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm. Duizeligheid, misselijkheid en orthostatische hypotensie zijn bijwerkingen die vaak (1-10%) kunnen optreden.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Niet bekend.

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten

Nee.

Delier

Nee.

Duizeligheid

Duizeligheid komt vaak voor (1-10%).

Valneiging en/of motorische functie

Bij de eerste gift van fosinopril bij een bestaande behandeling met diuretica kan ernstige hypotensie optreden met vallen.

Sedatieve effecten

Nee.

Orthostatische effecten

Ernstige hypotensie bij de eerste gift bij al bestaande therapie met diuretica kan optreden.

Invloed op voedselinname

Vaak (1-10%) komt misselijkheid, braken, buikpijn, dyspepsie of een smaakstoornis voor. Soms (0,1-1%) is er sprake van een verminderde eetlust.

Hemostase

Soms (0,1-1%) kan een CVA optreden. Zelden (0,01-0,1%) is er een hematocriet verlaging of hemoglobineverlaging. Zeer zelden (< 0,01%): leukopenie, neutropenie, eosinofilie.

Cardiovasculaire bijwerkingen

Vaak (1-10%) kan een hartritmestoornis, hartkloppingen, angina pectoris of een sinusaandoening optreden.

Cognitie

Vaak (1-10%) kunnen stemmingswisselingen of een slaapstoornis optreden.

Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid

Bij een eerste gift van fosinopril bij een bestaande behandeling met diuretica kan ernstige hypotensie optreden. Dit verhoogt het valrisico bij ouderen. Vaak optredende bijwerkingen zijn duizeligheid of misselijkheid.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?

Fosinopril heeft interacties met kalium(spaarders), RAAS-remmers/spironolacton + trimethoprim, diuretica, lithium, NSAID's, alfablokkers, tricyclische antidepressiva, antipsychotica, anesthetica.

Het interactiepotentieel is middel groot: klinisch relevante interacties met: 5-10 geneesmiddelen (groepen).

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Ja, ACE-remmers kunnen (zelfs na stoppen) voor verergering van psoriasis zorgen.

Farmacokinetiek

De resorptie van fosinopril is circa 36%, dit is 20% minder bij de inname met voedsel. Fosinopril wordt snel en volledig gehydrolyseerd in de lever en maag-darmmucosa tot actief fosinoprilaat. De eliminatie is voornamelijk via de feces (ca. 78%) en urine (ca. 16%).(3)

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Niet gevonden.

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Niet gevonden.

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Nee.

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?

Nee.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutische drug monitoring of lab controle gewenst?

Nee.

Dosis

Hypertensie: begindosering 10 mg 1x/dag; (indien nodig) dosis verhogen na 4 weken, gebruikelijk is 20 mg 1x/dag en maximaal 40 mg 1x/dag.

In combinatie met een diureticum: indien mogelijk diureticum 2-3 dagen staken voor de start met fosinopril (diureticum kan later weer worden toegevoegd). Wanneer niet kan worden gestopt met diureticum: fosinopril instellen onder nauwkeurige medische observatie voor enkele uren, tot bloeddruk stabiel is, starten met 5-10 mg daags.

Hartfalen: begindosering 10 mg 1x/dag onder nauwkeurige observatie; afhankelijk van het klinisch effect verhogen tot 40 mg 1x/dag.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Bij ernstige nierinsufficiëntie is voorzichtigheid nodig en is een startdosering van 5 mg daags te adviseren.

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Bij ernstige leverinsufficiëntie is voorzichtigheid nodig en is een startdosering van 5 mg daags te adviseren.

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening:

De tablet moet eenmaal daags worden ingenomen, op een vast tijdstip en kan worden fijngemalen.

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Niet bekend.

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?

Stop niet met het gebruik van dit middel zonder dit met uw arts te overleggen, ook niet als u zich beter voelt.(2)

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Bij sommige patiënten met een bilaterale renale arterie stenose of een stenose van de arterie naar een enkele nier die behandeld zijn met ACE remmers is een toename van de ureum in het bloed en serum creatinine, normaliter reversibel na stoppen van de therapie, waargenomen. Dit is vooral mogelijk bij patiënten met nierinsufficiëntie.(2)

Referenties

1. Ephor rapport: ACE-remmers voor hypertensie en hartfalen (herziene versie 3.2), december 2017. <http://www.ephor.nl/media/1387/ace-remmers-32-2017.pdf>
2. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) fosinopril: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3:0:SEARCH:NO::P0_DO_MAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,31945
3. Farmacotherapeutisch Kompas: Fosinopril: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/f/fosinopril#eigenschappen>
4. Zannad F, Kessler M, Grünfeld JP, Thuilliez C; FOSInopril in DIALysis Investigators. FOSIDIAL: a randomised placebo controlled trial of the effects of fosinopril on cardiovascular morbidity and mortality in haemodialysis patients. Study design and patients' baseline characteristics. *Fundam Clin Pharmacol.* 2002 Oct;16(5):353-60.