FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fositens 20 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Fositens 20 mg contiene 20 mg de fosinopril sódico.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 132 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos ranurados.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hipertensión: Fositens (fosinopril) está indicado en el tratamiento de la hipertensión. Puede ser utilizado solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos (p.e. diuréticos tiazídicos).

Insuficiencia cardíaca: Fositens está indicado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en combinación con un diurético. En estos pacientes, fosinopril mejora los síntomas y la tolerancia al ejercicio, y disminuye la frecuencia de hospitalización por insuficiencia cardíaca.

4.2 Posología y forma de administración

Hipertensión: Antes de iniciar el tratamiento con Fositens deben considerarse el tratamiento antihipertensivo reciente, las cifras tensionales, la restricción de sal y/o líquido en la dieta y otras situaciones clínicas.

Si es posible, deberá retirarse la medicación antihipertensiva previa unos días antes del inicio de la terapia con Fositens**.**

La dosis inicial recomendada es de 10 mg una vez al día. La dosis deberá ajustarse dependiendo de la respuesta del paciente. El rango de dosis habitual oscila entre 10-40 mg administrados una vez al día.

Con dosis superiores a 40 mg diarios no se consiguieron descensos significativos de la presión arterial en relación a los obtenidos con dosis inferiores. Si la presión arterial no se controla adecuadamente solo con Fositens, puede añadirse un diurético.

En pacientes hipertensos tratados habitualmente con diuréticos: La terapia debe iniciarse bajo supervisión médica durante varias horas y hasta que las cifras de presión sanguínea se estabilicen. Para reducir la posibilidad de hipotensión, se suprimirá el tratamiento diurético durante 2 ó 3 días antes de iniciar la terapia con Fositens.

Insuficiencia cardíaca: La dosis inicial recomendada de Fositens es de 10 mg una vez al día. El tratamiento debe iniciarse bajo estricta supervisión médica. Si la dosis inicial de Fositens se tolera bien, puede titularse la dosis a intervalos semanales, dependiendo de la respuesta clínica, hasta una dosis de 40 mg una vez al día. La aparición de hipotensión tras la dosis inicial, no debería excluir la titulación de la dosis adecuada de Fositens después de controlar la hipotensión. Fositens debe utilizarse conjuntamente con un diurético.

Pacientes hipertensos con insuficiencia cardíaca y alteración renal o hepática: Generalmente no es necesario reducir la dosis en pacientes con alteración de la función renal o hepática debido a la doble vía de excreción del fosinoprilato.

4.3. Contraindicaciones

- hipersensibilidad a fosinopril, a otros inhibidores del enzima convertidora de la angiotensina (IECA), o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- segundo y el tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.4. y 4.6.).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Angioedema de cabeza y cuello: Se han observado angioedemas de cara, extremidades, labios, lengua, glotis o laringe, en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo fosinopril. Si el angioedema afecta a la lengua, glotis o laringe, puede producir obstrucción de las vías aéreas y ser fatal. Se instaurará tratamiento de urgencia incluyendo adrenalina subcutánea al 1:1000. Los casos de hinchazón limitados a cara, mucosa oral, labios y extremidades, generalmente se resuelven suprimiendo el tratamiento con Fositens**,** algunos casos precisan tratamiento médico.

Angioedema intestinal: En raras ocasiones se ha observado angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunas ocasiones no había historial previo de angioedema facial y los niveles de la esterasa C-1 eran normales. El angioedema se diagnosticó por procedimientos que incluían escáner CT abdominal o ultrasonidos, o en una cirugía, y los síntomas se resolvieron después de interrumpir el tratamiento con el inhibidor de la ECA. El angioedema intestinal debería incluirse en el diagnóstico diferencial de pacientes tratados con inhibidores de la ECA que presenten dolor abdominal.

Reacciones anafilactoides durante la desensibilización: Dos pacientes que seguían un tratamiento desensibilizante con veneno de himenópteros y que estaban siendo tratados con otro inhibidor de la ECA, enalapril, sufrieron reacciones anafilactoides amenazantes para la vida. En los mismos pacientes, se evitaron estas reacciones al suspender temporalmente el inhibidor de la ECA, pero reaparecieron cuando se reinstauro inadvertidamente el

tratamiento. Por tanto, se debe tener precaución en pacientes tratados con inhibidores de la ECA sometidos a dichos procesos de desensibilización.

Reacciones anafilactoides durante la diálisis de alto flujo y la aféresis de lipoproteínas: Se han notificado reacciones anafilactoides en pacientes hemodializados con membranas de diálisis de alto flujo, que recibían tratamiento con inhibidores de la ECA. También se han detectado reacciones anafilactoides en pacientes que estaban siendo tratados mediante aféresis de lipoproteínas de baja densidad por absorción con sulfato de dextrano. En estos pacientes, debe considerarse la utilización de otro tipo de membrana de diálisis o bien la utilización de otra clase de medicación.

Neutropenia/Agranulocitosis: En raras ocasiones se han notificado casos de agranulocitosis y de depresión de la médula ósea causados por los inhibidores de la ECA a las dosis recomendadas; estas alteraciones son más frecuentes en pacientes con insuficiencia renal, especialmente si presentan simultáneamente alguna colagenosis como el lupus eritematoso sistémico o la esclerodermia. En estos pacientes, debe considerarse la monitorización periódica del recuento leucocitario.

Hipotensión: En raras ocasiones, se ha asociado Fositens con la aparición de hipotensión en pacientes con hipertensión no complicada. Como sucede con otros inhibidores de la ECA, la hipotensión sintomática aparece con mayor frecuencia en pacientes con depleción de sal/volumen, como los tratados de forma continuada con diuréticos y/o restricción de sal en la dieta, o los sometidos a diálisis renal. La depleción de sal y/o volumen debe corregirse antes de iniciar la terapia con fosinopril. Una respuesta hipotensora transitoria no es una contraindicación para dosis posteriores, que pueden administrarse sin dificultad después de restablecer el contenido de sal y/o volumen.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, con o sin insuficiencia renal asociada, el tratamiento con inhibidores de la ECA puede producir hipotensión marcada, que puede asociarse con oliguria o azotemia y en raros casos, con insuficiencia renal aguda y muerte.

En estos pacientes, el tratamiento con Fositens debe iniciarse bajo estricta supervisión médica, realizando un seguimiento durante las dos primeras semanas de tratamiento y cuando se incremente la dosis de Fositens o de diurético. Debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis de diurético en pacientes con presión arterial normal o baja, que hayan sido tratados de forma continuada con diuréticos o que presenten hiponatremia. La hipotensión per se no es una razón suficiente para suspender la terapia con fosinopril. Un signo habitual y deseable al iniciar el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con Fositens es un descenso de la presión sanguínea sistémica. La magnitud del descenso es superior en estadíos iniciales del tratamiento; este efecto se estabiliza en una o dos semanas, volviendo generalmente a los valores pretratamiento sin disminuir la eficacia terapéutica.

Embarazo: Durante el embarazo no debe iniciarse el tratamiento con inhibidores de la ECA. A menos que se considere esencial continuar el tratamiento con inhibidores de la ECA, las pacientes que planeen quedarse embarazadas deberían cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para ser utilizados en el embarazo. Cuando se diagnostica un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA, y si es necesario, deberían iniciarse una terapia alternativa (ver sección 4.3 y 4.6).

Morbilidad y Mortalidad fetal: Los inhibidores de la ECA pueden causar daño e incluso muerte del feto en desarrollo cuando se utilizan durante el embarazo.

Fallo hepático: En raras ocasiones se han asociado los inhibidores de la ECA a un síndrome que se inicia con ictericia colostásica y progresa a necrosis hepática fulminante y que a veces es mortal. El mecanismo productor de este síndrome es desconocido. En los pacientes tratados con inhibidores de la ECA que presenten ictericia o elevaciones marcadas de los enzimas hepáticos debe suspenderse el inhibidor del ECA y se debe realizar un seguimiento médico apropiado.

Insuficiencia renal: En pacientes con hipertensión y estenosis de la arteria renal en uno o ambos riñones, se han producido incrementos del nitrógeno ureico y la creatinina sérica durante el tratamiento con inhibidores de la ECA. Estos síntomas son normalmente reversibles tras la supresión de la terapia. En este tipo de pacientes la función renal debe monitorizarse durante las primeras semanas de tratamiento.

Cuando se administra fosinopril concomitantemente con un diurético, algunos pacientes hipertensos sin enfermedad renal vascular previa aparente, desarrollan incrementos del nitrógeno ureico y la creatinina sérica, normalmente menores o transitorios. Este efecto se produce con mayor probabilidad si existe insuficiencia renal previa. En estos casos puede ser preciso reducir la dosis de Fositens.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave, cuya función renal depende de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con inhibidores de la ECA puede asociarse con oliguria y/o azotemia progresiva y en raros casos, con insuficiencia renal aguda y/o muerte.

Insuficiencia hepática: Los pacientes con función hepática alterada pueden desarrollar niveles elevados de fosinopril en plasma. En un estudio realizado en pacientes con cirrosis alcohólica o biliar, el aclaramiento total corporal aparente del fosinoprilato disminuyó y el AUC plasmático fue aproximadamente el doble.

Hiperpotasemia: Se han observado elevaciones del potasio en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, fosinopril incluido. Los pacientes con riesgo de desarrollar hipercalemia al ser tratados con inhibidores de la ECA son: los afectos de insuficiencia renal, diabetes mellitus, y los que están tratados concomitantemente con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio; o bien con otros fármacos asociados con elevaciones del potasio sérico (p.e., heparina).

Tos: Se ha notificado tos con la utilización de inhibidores de la ECA, fosinopril incluido. Suele ser de tipo no productivo, persistente y cede al suspender el tratamiento. La tos inducida por los inhibidores de la ECA debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de la tos.

Cirugía/Anestesia: En pacientes sometidos a cirugía mayor, o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión, fosinopril puede aumentar la respuesta hipotensora.

Población pediátrica: No se ha establecido la eficacia y seguridad en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso en pacientes de edad avanzada: Los estudios clínicos realizados con fosinopril no ofrecen diferencias entre los pacientes de edad avanzada (65 años o más) y adultos que recibieron el fármaco; sin embargo, debe tenerse en cuenta la susceptibilidad individual de ciertos pacientes de edad avanzada.

Interferencias con pruebas analíticas: Fosinopril puede originar falsos niveles de digoxina sérica en las pruebas realizadas por medio del método de absorción con carbón activo. En este caso pueden utilizarse otros kits alternativos de diagnóstico como el que utiliza tubos recubiertos de anticuerpos. El tratamiento con Fositens debe ser interrumpido unos días antes de la realización de pruebas para valorar la función paratiroidea.

Advertencias sobre excipientes
Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malaabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Antiácidos: Los antiácidos (p.e. hidróxido de aluminio y de magnesio y dimeticona) pueden interferir la absorción de Fositens. Si a pesar de ello está indicada la administración concomitante de estos agentes, deben tomarse con un intervalo de dos horas.

Litio: Se han detectado incrementos de los niveles séricos de litio y síntomas de intoxicación en pacientes en tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA. Estos fármacos deben ser coadministrados con precaución y se recomienda monitorizar con frecuencia los niveles séricos de litio.

Inhibidores de la síntesis endógena de prostaglandinas: Se ha notificado que la indometacina puede reducir el efecto antihipertensivo de otros inhibidores de la ECA, especialmente en caso de hipertensión con reninemia baja. Otros agentes AINES (p.e., salicilatos) e inhibidores selectivos de la COX-2 pueden tener el mismo efecto. En pacientes de edad avanzada, con depleción de volumen (incluyendo aquellos en terapia con diuréticos), o con función renal comprometida, la administración conjunta de AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2, con inhibidores de la ECA, incluyendo fosinopril, puede causar un deterioro en la función renal, incluyendo un posible fallo renal agudo. Estos efectos son normalmente reversibles. Se debe monitorizar periódicamente la función renal en pacientes que reciben fosinopril y terapia con AINEs.

Diuréticos: los pacientes tratados con diuréticos, en especial aquéllos en los que dicha terapia se ha instaurado recientemente, así como los que siguen una dieta con una restricción de sal severa o están en diálisis, pueden presentar ocasionalmente una caída brusca de la presión sanguínea, generalmente en la primera hora tras recibir la dosis inicial de Fositens**.**

Agentes que incrementan el potasio sérico: Los diuréticos ahorradores de potasio como espironolactona, triamtereno o amiloride, y los suplementos de potasio pueden incrementar el riesgo de hipercaliemia. Si a pesar de ello está indicada la utilización concomitante de estos agentes junto con Fositens, se administrarán con precaución, y se monitorizará el nivel de potasio sérico de estos pacientes periódicamente.

Otros agentes: La biodisponibilidad del fosinoprilato libre no se alteró cuando se administró fosinopril concomitantemente con aspirina, clortalidona, cimetidina, digoxina, hidroclorotiazida, metoclopramida, nifedipina, propranolol, propantelina y warfarina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

No se recomienda el uso de inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). El uso de inhibidores de la ECA está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica respecto al riesgo de teratogenicidad después de la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre no es concluyente; sin embargo no puede excluirse un pequeño aumento en el riesgo. A menos que se considere esencial continuar el tratamiento con el inhibidor de la ECA, las pacientes que planeen quedarse embarazadas deberían cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para ser utilizados en el embarazo. Cuando se diagnostica un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA, y si es necesario, debería iniciarse una terapia alternativa.

Se sabe que la exposición a inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestres de embarazo induce fetotoxicidad humana (función renal disminuida, oligohidramnios, retraso en la osificación del esqueleto) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hipercaliemia). (Ver sección 5.3). Si se ha producido exposición a inhibidores de la ECA durante el segundo trimestre de embarazo, se recomienda un chequeo ultrasónico de la función renal y el esqueleto.

Los niños cuyas madres han tomado inhibidores de la ECA deberían ser monitorizados cuidadosamente respecto a señales de hipotensión (ver secciones 4.3. y 4.4.)

Lactancia: Fosinopril se detecta en la leche materna. Debido a la limitada información respecto al uso de fosinopril durante la lactancia, no se recomienda el uso de Fositens durante este periodo, prefiriéndose tratamientos alternativos con un perfil establecido de seguridad durante la lactancia, especialmente en recién nacidos o neonatos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se dispone de datos acerca del efecto de Fositens sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

La seguridad de Fositens ha sido evaluada en estudios realizados con más de 2100 pacientes con hipertensión o insuficiencia cardíaca, incluyendo 400 pacientes tratados durante un año o más. Las reacciones adversas detectadas fueron generalmente leves y transitorias.

Los datos de seguridad en la población pediátrica tratada con Fosinopril son todavía limitados, ya que sólo se evaluó la exposición a corto plazo. En un ensayo clínico aleatorio sobre 253 niños y adolescentes entre los 6 y los 16 años, tuvieron lugar los siguientes efectos adversos en las 4 semanas de fase de doble ciego: cefalea (13.9%), hipotensión (4.8%), tos (3.6%) e hipercaliemia (3.6%), niveles de creatinina sérica elevados (9.2 %) y niveles de

creatinina quinasa sérica elevados (2.9%). Estos niveles elevados de creatinina quinasa recogidos en este ensayo, son diferentes a los de adultos (aunque son transitorios y sin síntomas clínicos).

Los efectos a largo plazo de fosinopril en el crecimiento, pubertad y desarrollo general, no han sido estudiados.

Hipertensión: En ensayos clínicos controlados frente a placebo (633 pacientes tratados con Fosinopril), la duración habitual del tratamiento fue de 2 a 3 meses.

El porcentaje de abandonos debidos a reacciones adversas clínicas o de laboratorio fue del 3.3% en pacientes tratados con fosinopril y del 1.2 % en el grupo tratado con placebo. La incidencia de reacciones adversas en pacientes de edad avanzada (> 65 años) fue similar a la detectada en pacientes más jóvenes. No se detectaron diferencias significativas entre la incidencia de reacciones adversas aparecidas entre ambos grupos de tratamiento, excepto para: náuseas/vómitos (1.3% vs. 0.6%), mareos (1.6% vs. 0.0%) y tos (1.6% vs. 0.0%).

El listado de reacciones adversas se presenta en base a la Clasificación de Sistemas y Órganos, término MedDRA y frecuencia, utilizándose las siguientes categorías de frecuencias: muy frecuentes, (≥1/10), frecuentes (≥1/100, < 1/10), poco frecuentes (≥1/1000, <1/100), raras (≥1/10000, <1/1000), muy raras (<1/10000), y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de Sistemas y Órganos	**Frecuencia**	**Término MedDra**
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior, faringitis, rinitis, infección viral
	Frecuencia no conocida	Neumonía, laringitis, sinusitis, traqueobronquitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuencia no conocida	Linfadenopatía, leucopenia, neutropenia, eosinofilia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuencia no conocida	Gota, trastornos del apetito, fluctuación de peso, apetito disminuido, hipercaliemia
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Alteraciones del humor, trastornos del sueño
	Frecuencia no conocida	Depresión, comportamiento anormal, estado confusional
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo, dolor de cabeza, parestesia
	Poco frecuentes	Sincope
	Frecuencia no conocida	Infarto cerebral, ataque isquémico transitorio, temblor, trastornos del equilibrio, trastornos de la memoria, somnolencia, accidente cerebrovascular

Clasificación de Sistemas y Órganos	**Frecuencia**	**Término MedDra**
Trastornos oculares	Frecuentes	Trastornos oculares y visuales
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuencia no conocida	Tinnitus, vértigo, dolor de oídos
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Arritmia, palpitaciones, angina de pecho
	Frecuencia no conocida	Paro cardiaco, infarto de miocardio, taquicardia, parada cardio-respiratoria, trastornos en la conducción
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión, hipotensión ortostática
	Poco frecuentes	Shock
	Desconocidas	Crisis hipertensiva, enfermedad vascular periférica, hemorragia, hipertensión, rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Tos, trastornos sinusales
	Frecuencia no conocida	Disnea, broncoespasmo, congestión pulmonar, disfonía, epistaxis, sinusitis, dolor pleural
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Nauseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, disgeusia
	Frecuencia no conocida	Pancreatitis, hinchazón de la lengua, disfagia, trastornos orales distensión abdominal, estreñimiento, flatulencia, boca seca
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia no conocida	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción
	Poco frecuentes	Angioedema
	Frecuencia no conocida	Hiperhidrosis, equimosis, prurito, dermatitis, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor musculoesquelético, mialgia
	Frecuencia no conocida	Debilidad muscular, artritis

Clasificación de Sistemas y Órganos	**Frecuencia**	**Término MedDra**
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Trastornos en la micción
	Frecuencia no conocida	Fallo renal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Disfunción sexual
	Frecuencia no conocida	Trastornos prostáticos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga, dolor de pecho, edema, astenia
	Frecuencia no conocida	Edema periférico, dolor, pirexia
Exploraciones complementarias	Frecuencia no conocida	Aumento de peso, valores anormales en los ensayos de función hepática

A continuación se enumeran otros acontecimientos adversos clínicos detectados con fosinopril y otros inhibidores de la ECA:
Generales: debilidad, fiebre, hiperhidrosis, equimosis.
Cardiovasculares: Parada cardíaca, angina/infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, crisis hipertensiva, taquicardia, sofocos, enfermedad vascular periférica.
Se detectó hipotensión, hipotensión ortostática y síncope en un 0.1%, 1.5% y 0.2% respectivamente, de pacientes tratados con fosinopril. En un 0.3% de los pacientes, la hipotensión o síncope fue causa de abandono de terapia.
Dermatológicos: Prurito, dermatitis, urticaria.
Endocrinos/Metabólicos: Gota.
Gastrointestinales: Hemorragia, pancreatitis, hepatitis, hinchazón de lengua, disfagia, lesiones orales, distensión abdominal, alteraciones del peso/apetito, estreñimiento, flatulencia, sequedad de boca.
Hematológicos: Linfadenopatía.
Músculo-esqueléticos: Artritis.
Nervioso/Psiquiátricos: Alteraciones del equilibrio, trastornos de la memoria, somnolencia, confusión.
Respiratorios: Disnea, broncoespasmo, neumonía, congestión pulmonar, laringitis/ronquera, epistaxis.
En dos pacientes tratados con fosinopril, se ha observado un conjunto de síntomas con tos, broncoespasmo y eosinofilia.
Sentidos: Tinnitus, otalgia.
Urogenitales: Insuficiencia renal, prostatismo.
Valores anormales en pruebas de laboratorio: hipercaliemia, leucopenia, neutropenia, eosinofilia y niveles séricos elevados en las pruebas de función hepática (transaminasas, LDH, fosfatasa alcalina y bilirrubina).
Insuficiencia cardíaca: Las reacciones adversas clínicas con relación probable, posible o incierta con la terapia que se presentaron en al menos un 1% de los pacientes tratados con fosinopril en ensayos clínicos controlados frente a placebo, fueron: mareos, tos, hipotensión, náuseas/vómitos, diarrea, dolor torácico (no cardíaco), hipotensión ortostática, palpitaciones, rash, debilidad y angina de pecho.

Otros eventos clínicos, probables, posibles o de relación incierta con la terapia se observaron en un 0.4% a 1.0 % de los pacientes tratados con fosinopril en ensayos clínicos controlados (N=516) e incluyeron:
Generales: Fiebre, ganancia de peso, hiperhidrosis.
Cardiovasculares: Muerte súbita, parada cardiorespiratoria, shock (0.2%), alteraciones del ritmo cardíaco, edema periférico, hipertensión, síncope, alteraciones de la conducción.
Dermatológicos: Prurito.
Gastrointestinales: Disminución del apetito, sequedad de boca, estreñimiento, flatulencia.
Inmunológico: Angioedema (0.2%).
Músculo-esquelético: Mialgia, debilidad en las extremidades.
Nervioso/psiquiátrico: Infarto cerebral, accidente isquémico transitorio (TIA), depresión, parestesia, vértigo, cambios en el comportamiento y temblores.
Respiratorios: Rinitis, sinusitis, traqueobronquitis, dolor pleurítico.
Sentidos: Alteraciones de la visión y del gusto.
Urogenitales: Anomalías en la micción.

La incidencia de reacciones adversas en pacientes de edad avanzada (> 65 años) fue similar a la observada en pacientes más jóvenes.

La hipotensión o síncope fue causa de interrupción del tratamiento en el 0,3% de los pacientes. En dos pacientes tratados con fosinopril se observó un síntoma-complejo de tos, broncoespasmo, y eosinofilia.

Los datos de seguridad en población pediátrica que recibía fosinopril son todavía limitados, ya que solo se ha evaluado una exposición a corto plazo. En un ensayo clínico aleatorizado de 253 niños y adolescentes con edades comprendidas entre 6 y 16 años, en la cuarta semana de la fase doble ciego ocurrieron los siguientes efectos adversos: dolor de cabeza (13,9%), hipotensión (4,8%), tos (3,6%) e hipercaliemia (3,6%), niveles elevados de creatinina sérica (9,2%), niveles de creatinin-quinasa sérica elevados (2,9%). Estos niveles elevados de creatinin-quinasa observados en este ensayo (aunque transitorios y sin síntomas clínicos) son distintos respecto a los de adultos. No se han estudiado los efectos a largo plazo del fosinopril sobre el crecimiento, la pubertad, y el desarrollo general.

4.9 Sobredosis

No se dispone de información específica para el tratamiento de la sobredosis de Fositens. El tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Debería suprimirse la terapia con Fositens y monitorizar al paciente. Se sugieren medidas que incluyen la inducción de emesis y/o lavado gástrico, y corrección de la hipotensión por los procedimientos establecidos. Fosinopril se depura lentamente por hemodiálisis y diálisis peritoneal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción: Fosinopril, un éster profármaco, es hidrolizado por las estearasas al compuesto farmacológicamente activo, fosinoprilato, un inhibidor competitivo específico de la ECA.

Fosinopril impide la conversión de Angiotensina I a la sustancia vasoconstrictora Angiotensina II. La reducción de Angiotensina II origina un descenso de la actividad vasoconstrictora y la secreción de aldosterona.
Posteriormente puede producir un ligero incremento del potasio sérico (media= 0,1 mEq/l) junto con pérdida de sodio y fluidos. La inhibición de la ECA reduce además la degradación de la bradiquinina, potente péptido vasodilatador que puede contribuir al efecto antihipertensivo; fosinopril tiene un efecto terapéutico en pacientes hipertensos con hiporeninemia.
Los efectos beneficiosos de Fositens en pacientes con insuficiencia cardíaca se creen debidos principalmente a la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona; la inhibición del enzima conversor de la angiotensina produce descensos tanto de la precarga como de la postcarga.

Hipertensión: Fositens reduce la presión sanguínea en una hora. La reducción máxima se alcanza a las 2-6 horas de la administración de la dosis, y la duración del efecto antihipertensivo es de 24 horas.

El descenso de tensión arterial es el mismo en posición supina que en decúbito. El ortostatismo y la taquicardia son poco frecuentes, pero pueden aparecer en sujetos con depleción de volumen. La reducción de la presión sanguínea puede ser progresiva, pudiendo necesitar varias semanas de tratamiento para alcanzar el efecto terapéutico máximo. Los efectos de reducción de la presión sanguínea de captopril y de los diuréticos tiazídicos son aditivos.

En un estudio aleatorio doble-ciego en 252 niños y adolescentes entre los 6 y los 16 años, con hipertensión ó con presión sanguínea normalmente alta, se estudió la reducción de la presión sanguínea cuando son tratados con una dosis única diaria, baja (0,1 mg/kg), media (0,3 mg/kg) y alta (0,6 mg/kg), de fosinopril. Al final de las cuatro semanas de tratamiento, la disminución media del estado basal para la presión sanguínea sistólica fue similar para los niños tratados con las dosis baja, media y alta de fosinopril. No se demostró relación dosis respuesta entre las tres dosis. La dosis óptima no se ha determinado en niños de ninguna edad. No se dispone de una dosis adecuada para niños de peso inferior a 50 kg.

Insuficiencia cardíaca: En un estudio controlado doble ciego en pacientes con insuficiencia cardíaca, tratados con diuréticos con o sin digoxina, la dosis inicial de Fositens produjo una disminución significativa de las resistencias periféricas (vasculares sistémicas) y de la tensión arterial (postcarga), y una reducción de la presión pulmonar capilar de enclavamiento (precarga).

Estos efectos hemodinámicos y clínicos se presentan tras la primera dosis y parecen persistir durante el intervalo de 24 horas, en los pacientes que completaron las 10 semanas de tratamiento.

Además, fosinopril disminuyó la frecuencia cardíaca desde su valor basal y la fracción de eyección aumentó, a pesar de la reducción de la presión de llenado ventricular izquierda. No se detectó taquifilaxis.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración oral de Fositens, la absorción de fosinopril es de un 30% a 40%.

Fosinopril es hidrolizado en principalmente en el hígado por las estearasas, al compuesto farmacológicamente activo, fosinoprilato.
En pacientes con insuficiencia hepática, la velocidad de absorción puede reducirse aunque el porcentaje de conversión de fosinopril a fosinoprilato no cambie globalmente. La concentración plasmática máxima de fosinoprilato se alcanza aproximadamente a las 3 horas, independientemente de la dosis de fosinopril administrada.
Después de la administración de dosis únicas y dosis repetidas, los parámetros farmacocinéticos (p.e. AUCs, Cmax) fueron directamente proporcionales a las dosis de fosinopril administradas.
El fosinoprilato presenta un alto grado de fijación a las proteínas plasmáticas (> 95%), pero una inapreciable fijación a los componentes celulares de la sangre.
Estudios realizados en animales indicaron que fosinopril y fosinoprilato no atraviesan la barrera hematoencefálica y que fosinoprilato atraviesa la barrera placentaria.
Después de la administración intravenosa, la eliminación de fosinoprilato se realizó por igual en el hígado y en el riñón. En pacientes hipertensos con funciones hepática y renal normales, que recibieron dosis repetidas de fosinopril, la $t_{1/2}$ efectiva de acumulación de fosinoprilato fue por término medio de 11.5 horas. En pacientes con insuficiencia cardíaca, la $t_{1/2}$ efectiva fue de 14 horas.
Fosinopril se depura lentamente por diálisis. Los valores de aclaramiento de fosinoprilato por hemodiálisis y por diálisis peritoneal son por término medio, de un 2% y un 7% de los aclaramientos de urea, respectivamente.
En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <80 ml/min/1.73 m^2), el aclaramiento corporal total de fosinoprilato es aproximadamente la mitad del de los pacientes con función renal normal, no apreciándose diferencias en la absorción, biodisponibilidad y fijación a las proteínas plasmáticas. El aclaramiento de fosinoprilato no difiere en base al grado de insuficiencia renal, porque la eliminación renal disminuida se compensa con el incremento de eliminación hepatobiliar. Se ha observado un ligero incremento en los niveles de AUC (menos de dos veces el nivel normal) en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal, incluyendo insuficiencia renal terminal (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min/1.73m^2).
En pacientes con insuficiencia hepática (alcohólicos o con cirrosis biliar), la hidrólisis de fosinopril no parece reducirse, aunque puede estar enlentecida, y el aclaramiento corporal total de fosinoprilato es aproximadamente la mitad del de los pacientes con función hepática normal.
Los datos farmacocinéticos en niños y adolescente son limitados y provienen de un estudio farmacocinético a dosis única, realizado en 19 pacientes hipertensos entre los 6 y los 16 años y que recibieron 0,3 mg/kg de una solución de fosinopril. Está por demostrar si los niveles de concentración máxima y área bajo la curva de fosinoprilato (forma activa del fosinopril) en niños de 6 a 16 años de edad, fueron comparables a los observados en adultos que recibieron 20 mg de fosinopril como solución.

La semivida de eliminación del fosinoprilato fue de 11-13 horas y similar en todas las etapas de los estudios.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No hubo evidencia de efectos carcinogénicos en estudios realizados en ratón y rata, de 2 años de duración en los que se administraron dosis diarias de 400 mg/Kg de Fosinopril (500 veces la dosis máxima recomendada en humanos).

Los ensayos de mutagenicidad realizados (test de Ames, test de mutación en linfoma de ratón, test de conversión mitótica) demostraron que Fosinopril sódico y el compuesto activo fosinoprilato carecen de poder mutagénico. En las pruebas mutagénicas *in vivo* (test de micronúcleo y test citogenético en médula ósea de ratón) fosinopril tampoco se mostró genotóxico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cada comprimido ranurado de 20 mg de Fosinopril sódico contiene: lactosa anhidra, celulosa microcristalina, crospovidona, povidona y estearil fumarato sódico.

6.2 Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3 Período de validez

24 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25ºC. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos ranurados de Fositens 20 mg se envasan en blíster constituido por una cara de aluminio y la otra de un complejo PVC/PVDC.
Cada envase contiene 28 comprimidos ranurados.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pharmaswiss Ceská Republika, S.R.O.
Jankovcova 1569/2c 1
170 00- Praha 7 - República Checa

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

61.529

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Junio 2007
Fecha de la última renovación: Diciembre 2011.

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2012.