FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fosinopril RANBAXY 20 mg comprimidos EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 20 mg de fosinopril sódico.

Excipientes:
Cada comprimido contiene: 44 mg de Lactosa anhidra

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Los comprimidos de 20 mg son con forma de cápsula de color blanco a blanquecino, ranurados en ambas caras y con la inscripción "F" "20" a cada lado de la ranura en una de las caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipertensión
Tratamiento de la hipertensión.

Insuficiencia cardiaca
Tratamiento de la insuficiencia cardiaca sintomática.

4.2. Posología y forma de administración

Fosinopril sódico deberá administrarse por vía oral en una dosis única diaria. Como el resto de todos los medicamentos tomados una vez al día, Fosinopril sódico deberá administrarse aproximadamente siempre a la misma hora. La toma de alimentos no influye en la absorción de fosinopril sódico.
La dosis deberá individualizarse según el perfil del paciente y la respuesta de la presión arterial (ver sección 4.4).

Hipertensión
Fosinopril sódico puede utilizarse en monoterapia o en combinación con otras clases de medicamentos antihipertensivos.

Pacientes hipertensos que no reciben tratamiento con diuréticos:
Dosis inicial
La dosis inicial habitual recomendada para los pacientes es de 10 mg una vez al día. Los pacientes con un sistema renina-angiotensina-aldosterona muy activado (en concreto, hipertensión vasculorrenal, depleción de sal y/o volumen, descompensación cardiaca, o hipertensión grave) pueden sufrir un descenso excesivo de la presión arterial tras la dosis inicial. El inicio del tratamiento deberá hacerse bajo supervisión médica.

Dosis de mantenimiento
La dosis habitual es de 10 mg hasta un máximo de 40 mg al día administrado una vez al día. En general, si no puede lograrse el efecto terapéutico deseado en un periodo de 3 a 4 semanas con un nivel de dosis concreto, este puede aumentarse de forma adicional.

Pacientes hipertensos tratados habitualmente con diuréticos:
Tras el inicio del tratamiento con fosinopril sódico puede producirse hipotensión sintomática, la cual es más probable en pacientes que reciben terapia simultánea con diuréticos. Por consiguiente, se recomienda precaución, puesto que estos pacientes pueden tener depleción de volumen y/o sal. Si fuera posible, se suspenderá el diurético de 2 a 3 días antes de comenzar el tratamiento con fosinopril sódico. En pacientes hipertensos en los que no puede suspenderse el diurético, el tratamiento con fosinopril sódico será de 10 mg, debiendo monitorizarse la función renal y la concentración sérica de potasio. La posología posterior de fosinopril sódico deberá ajustarse según la respuesta de la presión arterial. En caso necesario, puede reanudarse el tratamiento diurético (ver sección 4.4 y sección 4.5). Cuando el tratamiento se inicia en un paciente que ya está tomando diuréticos, se recomienda que el tratamiento con fosinopril sódico se empiece bajo supervisión médica durante varias horas y hasta que la presión arterial se haya estabilizado.

Insuficiencia cardiaca:
En pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática, fosinopril sódico deberá utilizarse como tratamiento coadyuvante de los diuréticos y, en su caso de digitálicos. La dosis inicial recomendada es de 10 mg una vez al día, que deberá iniciarse bajo estrecha supervisión médica. Si la dosis inicial se tolera bien, puede aumentarse la dosis, dependiendo de la respuesta clínica, hasta 40 mg una vez al día. La aparición de hipotensión tras la dosis inicial no debería excluir la titulación de la dosis adecuada de fosinopril sódico, después de controlar la hipotensión.
En los pacientes con un riesgo alto de hipotensión sintomática, por ejemplo, pacientes con depleción de sal con o sin hiponatremia, hipovolemia o que han estado recibiendo tratamiento diurético intenso, deberán corregirse estos trastornos, si fuese posible, antes de comenzar el tratamiento con fosinopril sódico. Deberán monitorizarse la función renal y la concentración sérica de potasio (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia renal
Se recomienda una dosis inicial de 10 mg diaria, sin embargo se aconseja precaución especialmente en pacientes con una velocidad de filtración glomerular de menos de 10 l/min.

Pacientes con insuficiencia hepática
Se recomienda una dosis diaria inicial de 10 mg, sin embargo se aconseja precaución. Aunque es posible que se ralentice la velocidad de hidrólisis, no se aprecia una reducción de la hidrólisis en pacientes con insuficiencia hepática. En este grupo de pacientes, hay datos demostrando que disminuye el aclaramiento hepático de fosinoprilato, con un aumento compensador de la excreción renal.

Niños y adolescentes:
El uso de fosinopril no está recomendado en este grupo de edad. La experiencia en ensayos clínicos sobre el uso de fosinopril en población pediátrica hipertensa de 6 años

de edad en adelante, es limitada (ver secciones 5.1, 5.2 y 4.8). La dosis óptima en niños de cualquier edad no se ha determinado. No se dispone de una dosis adecuada para niños de menos de 50 kg de peso.

Uso en Ancianos
No es necesario reducir la dosis en pacientes con función renal y hepática normales desde el punto de vista clínico, puesto que no se han encontrado diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos ni en el efecto antihipertensor de fosinoprilato en comparación con sujetos jóvenes.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a fosinopril sódico, a cualquiera de los excipientes o a cualquier otro inhibidor del enzima conversor de angiotensina (ECA).
- Antecedentes de angioedema asociado a un tratamiento previo con un inhibidor del ECA.
- Angioedema hereditario ó idiopático.
- Segundo o tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.4 y 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipotensión sintomática
Raramente se ha observado hipotensión sintomática en pacientes hipertensos no complicados. En pacientes hipertensos tratados con fosinopril sódico, la hipotensión es más probable si el paciente ha estado deplecionado de volumen, por ejemplo, por terapia diurética, restricción de sal en la dieta, diálisis, diarrea o vómitos, o tiene una hipertensión grave dependiente de la renina (ver sección 4.5. y sección 4.8.). En pacientes con insuficiencia cardiaca, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión sintomática, siendo ésta más probable en aquellos pacientes con grados más graves de insuficiencia cardiaca, reflejado por el empleo de dosis altas de diuréticos del asa, hiponatremia o alteración de la función renal. En pacientes con riesgo alto de hipotensión sintomática, se monitorizarán bajo estrecha supervisión médica el inicio de la terapia y el ajuste de la dosis. Consideraciones similares son aplicables a pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular en quienes una disminución excesiva de la presión arterial, podría ocasionar un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

Si se produjese hipotensión, el paciente deberá ser colocado en decúbito supino y, si es necesario, recibirá una perfusión intravenosa de solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9%). Una respuesta hipotensora transitoria no es una contraindicación para dosis posteriores, que habitualmente pueden administrarse sin dificultad, una vez que la presión arterial aumenta tras la expansión de volumen.

En algunos pacientes con insuficiencia cardiaca con presión arterial normal o baja, puede producirse un descenso adicional de la presión arterial sistémica con fosinopril sódico. Este efecto es esperado y habitualmente no es una razón para suspender el tratamiento. Si la hipotensión llega a ser sintomática puede ser necesaria una reducción de la dosis o suspensión de fosinopril sódico.

Estenosis de las válvulas aórtica y mitral/miocardiopatía hipertrófica
Al igual que el resto de los inhibidores del ECA, fosinopril sódico deberá administrarse con precaución en pacientes con estenosis mitral y obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo, tal como en la estenosis aórtica o la miocardiopatía hipertrófica.

Insuficiencia renal
En los casos de insuficiencia renal, no es necesario ajustar la dosis inicial de fosinopril sódico. Para estos pacientes debe realizarse una monitorización rutinaria del potasio y la creatinina.

En pacientes con insuficiencia cardiaca, la hipotensión tras el inicio del tratamiento con inhibidores del ECA puede producir una alteración adicional de la función renal. En esta situación se ha comunicado insuficiencia renal aguda, habitualmente reversible.

En algunos pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o de la arteria en un riñón único, que han sido tratados con inhibidores del ECA, se han observado incrementos de la concentración sanguínea de urea y creatinina sérica, normalmente reversibles con la suspensión del tratamiento. Esto es especialmente probable en pacientes con insuficiencia renal. Si también estuviera presente hipertensión vasculorrenal, existe un mayor riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal. En estos pacientes, el tratamiento se iniciará bajo estrecha vigilancia médica con dosis bajas y cuidadosa valoración de la dosis. Ya que el tratamiento con diuréticos puede ser un factor contribuyente a lo anteriormente mencionado, se deberá interrumpir su administración y la función renal se monitorizará durante las primeras semanas de tratamiento con fosinopril sódico.

Algunos pacientes hipertensos, sin aparente enfermedad vasculorrenal pre-existente, han desarrollado incrementos en la concentración sanguínea de urea y creatinina sérica, usualmente leves y transitorios, especialmente cuando fosinopril sódico se administró concomitantemente con un diurético. Esto es más probable en pacientes con alteración renal pre-existente, pudiendo requerirse la reducción de la dosis y/o suspensión del diurético y/o el inhibidor de la ECA.
Proteinuria
En casos raros puede producirse proteinuria en pacientes con insuficiencia renal preexistente. En caso de proteinuria clínicamente relevante (mayor de 1 g/día) solo se debe utilizar fosinopril después de una evaluación crítica del beneficio/riesgo y realizándose una monitorización regular de los parámetros clínicos y químicos de laboratorio.

Hipersensibilidad/Angioedema
Se ha comunicado ocasionalmente angioedema en la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores del enzima conversor de angiotensina, incluido fosinopril sódico. Esto puede aparecer en cualquier momento del tratamiento. En estos casos, deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento con fosinopril sódico y establecerse un tratamiento y una vigilancia adecuados para asegurar la resolución completa de los síntomas antes de dar de alta a los pacientes. Incluso en los casos en los que se observa únicamente hinchazón de la lengua, sin dificultad respiratoria, los pacientes pueden precisar observación prolongada, ya que el tratamiento con antihistamínicos y corticoides puede no ser suficiente.

Se han comunicado muy raras veces fallecimientos por angioedema asociado a edema laríngeo o de la lengua. Los pacientes con afectación de la lengua, glotis o laringe son proclives a sufrir obstrucción de la vía respiratoria, sobre todo los que tienen antecedentes de cirugía de las vías respiratorias. En estos casos deberá administrarse

tratamiento de emergencia inmediatamente. Este tratamiento puede consistir en la administración de adrenalina y/o el mantenimiento de una vía área abierta. El paciente deberá permanecer bajo vigilancia médica estrecha hasta la resolución completa y mantenida de los síntomas.

Los inhibidores del enzima conversor de angiotensina producen una mayor tasa de angioedema en pacientes de raza negra que en el resto de los pacientes.

Los pacientes con un historial de angioedema no relacionado con terapia inhibidora del ECA, puede aumentar el riesgo de presencia del angioedema cuando son tratados con este grupo de fármacos (ver sección 4.3.).

Reacciones anafilactoides en pacientes en hemodiálisis

Se han comunicado reacciones anafilactoides en pacientes sometidos a diálisis con membranas de alto flujo (p. ej., AN 69) y tratados simultáneamente con un inhibidor del ECA. En estos pacientes deberá considerarse la utilización de un tipo diferente de membrana de diálisis o diferente clase de agente antihipertensivo.

Reacciones anafilactoides durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL)

En raras ocasiones, los pacientes que reciben inhibidores del ECA durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano han sufrido reacciones anafilactoides peligrosas para la vida. Estas reacciones se evitaron suspendiendo temporalmente el tratamiento inhibidor del ECA antes de cada aféresis.

Desensibilización

Los pacientes que reciben inhibidores del ECA durante tratamiento de desensibilización (por ejemplo, picadura de los himenópteros) han presentado reacciones anafilactoides mantenidas; en los mismos pacientes, esas reacciones se han evitado cuando los inhibidores del ECA se suspendieron temporalmente, pero reaparecieron con una re-exposición inadvertida al medicamento.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con función hepática alterada pueden desarrollar niveles elevados de fosinopril en plasma.

Muy raramente, los inhibidores del ECA se han asociado con un síndrome que comienza con ictericia colestásica o hepatitis y progresa a necrosis fulminante y (a veces) a la muerte; no obstante el mecanismo de este síndrome no se conoce. Los pacientes que reciben fosinopril sódico y que desarrollan ictericia o elevaciones notables de los enzimas hepáticos deberán suspender el tratamiento con este fármaco y someterse a seguimiento médico adecuado.

Neutropenia/Agranulocitosis

Se han comunicado neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes que reciben inhibidores del ECA. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones, la neutropenia aparece ocasionalmente. La neutropenia y la agranulocitosis son reversibles tras la suspensión del inhibidor del ECA. Fosinopril sódico se utilizará con gran precaución en pacientes con enfermedad vascular del colágeno, tratamiento inmunosupresor, tratamiento con alopurinol o procainamida o una combinación de estos factores, sobre todo si hay una alteración de la función renal previa. Algunos de estos pacientes desarrollan infecciones graves, que en escasas situaciones no responden al tratamiento antibiótico intensivo. Si se utiliza fosinopril

sódico en estos pacientes, se recomienda controlar de forma periódica los recuentos de leucocitos y deberá indicarse a los pacientes que comuniquen cualquier signo de infección.

Diferencias étnicas
Como los demás inhibidores del ECA, fosinopril sódico puede ser menos eficaz para disminuir la presión arterial en pacientes de raza negra que en el resto de los pacientes, posiblemente por una mayor prevalencia de estados de renina baja en la población hipertensa de raza negra.

Tos
Se ha comunicado tos con el empleo de inhibidores del ECA. Característicamente, la tos es no productiva, persistente y cesa después de suspender el tratamiento. La tos inducida por los inhibidores del ECA deberá considerarse como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

Cirugía/Anestesia
En pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión, fosinopril sódico puede bloquear la formación de angiotensina II, secundaria a la liberación compensadora de renina. Si se produce hipotensión y se considera debida a este mecanismo, puede corregirse mediante expansión de volumen.

Hipercaliemia
Se han observado elevaciones de la concentración sérica de potasio en algunos pacientes tratados con inhibidores del ECA, incluido fosinopril sódico. Los pacientes con riesgo de desarrollar hipercaliemia engloban aquellos con insuficiencia renal, diabetes mellitus o los que reciben simultáneamente diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio, o los pacientes que toman otros fármacos que se asocian a un aumento del potasio sérico (p. ej., heparina). Si se considera adecuada la utilización simultánea de los anteriores agentes, se recomienda una monitorización regular de la concentración sérica de potasio (ver sección 4.5.).

Pacientes diabéticos
En pacientes diabéticos tratados con agentes antidiabéticos orales o insulina deberá vigilarse estrechamente el control glucémico durante el primer mes de tratamiento con un inhibidor del ECA (ver sección 4.5.).

Litio
En general, no se recomienda la combinación de litio y fosinopril sódico (ver sección 4.5).

Embarazo
No debe iniciarse ningún tratamiento con medicamentos inhibidores de la Angiotensina Convertasa (ECA) durante el embarazo. A menos que se considere esencial continuar el tratamiento con inhibidores de la ECA, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que haya demostrado un perfil de seguridad adecuado para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA y, en caso necesario, iniciarse un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Advertencia sobre excipientes
Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con Intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas

poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Diuréticos
Cuando se añade un diurético al tratamiento de un paciente tomando fosinopril sódico, el efecto antihipertensivo es normalmente aditivo.
Los pacientes en tratamiento con diuréticos y especialmente aquellos que han comenzado el tratamiento recientemente, puede experimentar ocasionalmente una disminución excesiva de la presión sanguínea cuando se añade fosinopril sódico. Puede minimizarse la posibilidad de hipotensión sintomática con fosinopril sódico interrumpiendo el diurético antes de iniciar el tratamiento con fosinopril sódico (ver sección 4.4).

Suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio o otros medicamentos asociados con incrementos en el potasio sérico (p.ej., heparina) (ver sección 4.4 hipercalemia)

Aunque en los estudios clínicos el potasio sérico permaneció generalmente dentro de los límites normales, se ha producido hipercaliemia en algunos pacientes. Son factores de riesgo para el desarrollo de hipercaliemia: insuficiencia renal, diabetes mellitus y el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (ej. espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de sal conteniendo potasio u otros medicamentos asociados con incrementos de potasio sérico (p ej. heparina); la utilización de cualquiera de éstos, particularmente en pacientes con alteración de la función renal, puede conducir a un aumento significativo del potasio sérico.

Si se administra fosinopril sódico con un diurético perdedor de potasio, puede reducirse la hipocaliemia inducida por el diurético.

Litio

Durante la administración simultánea de litio e inhibidores del ECA se han comunicado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad. La utilización simultánea de diuréticos tiazídicos puede aumentar el riesgo de toxicidad por litio y potenciar la ya aumentada toxicidad del litio con los inhibidores del ECA. No se recomienda la utilización de fosinopril sódico con litio, pero si se considera necesaria esta combinación deberá realizarse un control cuidadoso de los niveles séricos de litio (ver sección 4.4.).

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) incluido ácido acetilsalicílico ≥ 3 g/día
La administración crónica de AINEs puede reducir el efecto antihipertensivo del inhibidor de la ECA. Los AINEs e inhibidores de la ECA ejercen un efecto aditivo sobre el aumento del potasio sérico y pueden ocasionar un deterioro de la función renal. Estos efectos suelen ser reversibles. Puede aparecer en raras ocasiones insuficiencia renal aguda, sobre todo en pacientes con función renal comprometida, como ancianos o pacientes deshidratados.

Otros medicamentos antihipertensivos
El uso concomitante de estos medicamentos con otros medicamentos antihipertensivos, como betabloqueantes, metildopa, antagonistas del calcio y diuréticos, puede disminuir aún más la presión arterial.
El empleo concomitante con nitroglicerina y otros nitratos u otros vasodilatadores puede disminuir aún más la presión arterial.

Antidepresivos tricíclicos/Antipsicóticos/Anestésicos
La utilización simultánea de ciertos medicamentos anestésicos, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con inhibidores del ECA puede producir una disminución adicional de la presión arterial (ver sección 4.4.).

Simpaticomiméticos
Los simpaticomiméticos pueden reducir los efectos antihipertensivos de los inhibidores del ECA.

Antidiabéticos
Los estudios epidemiológicos han indicado que la utilización simultánea de inhibidores del ECA y medicamentos antidiabéticos (insulinas, agentes antidiabéticos orales) puede producir un aumento del efecto hipoglucemiante con riesgo de hipoglucemia. Parece que es más probable que ocurra este fenómeno durante las primeras semanas de tratamiento combinado y en pacientes con alteración renal.

Ácido acetilsalicílico, trombolíticos, betabloqueadores, nitratos
Fosinopril sódico puede utilizarse junto con ácido acetilsalicílico (con dosis cardiológicas), trombolíticos, beta-bloqueantes y/o nitratos.

Inmunosupresores, citostáticos, corticosteroides sistémicos o procainamida, alopurinol
Se debe evitar la combinación de fosinopril sódico con medicamentos inmunosupresores y/o medicamentos que puedan causar leucopenia.

Alcohol
El alcohol potencia el efecto hipotensor de fosinopril sódico.

Antiácidos
Los antiácidos (p.ej., hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, simeticona) pueden interferir la absorción de fosinopril sódico y por tanto la administración concomitante de estos agentes debe tomarse con un intervalo de al menos 2 horas.

Interacciones de laboratorio
Fosinopril sódico puede originar falsos niveles bajos de digoxina sérica en las pruebas realizadas por medio del método de absorción con carbón activo (Kit RIA Digi-Tab® para digoxina). Se recomienda suspender el tratamiento con fosinopril sódico unos días antes de la realización de pruebas para valorar la función paratiroidea.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

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

La evidencia epidemiológica acerca del riesgo teratogénico tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no puede excluirse un pequeño incremento del riesgo. A menos que se considere esencial continuar el tratamiento con inhibidores de la ECA, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que haya demostrado un perfil de seguridad adecuado para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el el tratamiento con inhibidores de la ECA y, en caso necesario, iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3.). *En caso de exposición a un inhibidor de la ECA a partir del segundo trimestre de embarazo, se recomienda un estudio ecográfico de la función renal y del cráneo.* Los recién nacidos cuyas madres hayan sido tratadas con inhibidores de la ECA deben ser estrechamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

El fosinoprilato sódico, el cual atraviesa la placenta, se ha retirado de la circulación neonatal por diálisis peritoneal con algún beneficio clínico y, en teoría, puede retirarse mediante exanguinotransfusión.

Lactancia

Debido a que la información disponible sobre el uso de Fosinopril durante la lactancia es muy limitada, no se recomienda el uso de Fosinopril durante la lactancia y es preferible el uso de tratamientos alternativos con un perfil de seguridad mejor establecido durante la lactancia, especialmente en el caso de recién nacidos y prematuros.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Aunque no es de esperar que fosinopril tenga un efecto directo, algunos efectos adversos como hipotensión, mareos y vértigo puede interferir en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.
Éste es el caso especialmente al inicio del tratamiento, al aumentar la dosis, al cambiar de medicación y cuando se usa la combinación con alcohol, pero estos efectos dependen de la susceptibilidad individual.

4.8. Reacciones adversas

Muy frecuentes: ≥1/10
Frecuentes: ≥1/100, <1/10
Poco frecuentes: ≥1/1000, <1/100
Raras: ≥1/10.000, <1/1000
Muy raras: <1/10.000 incluyendo casos aislados

En pacientes tratados con fosinopril sódico, las reacciones adversas fueron en general leves y transitorias.

Trastornos de la sangre y sistema linfático
Poco frecuentes: reducción transitoria de la hemoglobina, disminución del hematocrito.
Raras: anemia transitoria, eosinofilia, leucopenia, linfoadenopatía, neutropenia, trombocitopenia.
Muy raras: agranulocitosis.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Poco frecuentes: disminución del apetito, gota, hipercalemia.

Trastornos psiquiátricos
Poco frecuentes: depresión, confusión.

Trastornos del sistema nervioso
Frecuentes: mareo, cefalea.
Poco frecuentes: infarto cerebral, parestesia, somnolencia, stroke, síncope, alteraciones del gusto, temblor, trastornos del sueño.
Raras: disfasia, alteraciones de la memoria, desorientación.

Trastornos oculares
Poco frecuentes: trastornos visuales.

Trastornos del oído y del laberinto
Poco frecuentes: dolor de oído, tinnitus, vértigo.

Trastornos cardiacos
Frecuentes: taquicardia.
Poco frecuentes: angina de pecho, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, palpitaciones, parada cardiaca, alteraciones del ritmo, alteraciones de la conducción.

Trastornos vasculares
Frecuentes: hipotensión, hipotensión ortostática.
Poco frecuentes: hipertensión, shock, isquemia transitoria.
Raros: rubor, hemorragia, enfermedad vascular periférica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Frecuentes: tos.

Poco frecuentes: disnea, rinitis, sinusitis, traqueobronquitis.
Raros: broncoespasmo, epistaxis, laringitis/ronquera, neumonía, congestión pulmonar.

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea.
Poco frecuentes: estreñimiento, sequedad de boca, flatulencia.
Raros: lesiones orales, pancreatitis, inflamación de la lengua, distensión abdominal, disfagia.
Muy raras: angioedema intestinal, (sub) íleo.

Trastornos hepatobiliares
Raros: hepatitis.
Muy raras: insuficiencia hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Frecuentes: rash, angioedema, dermatitis.
Poco frecuentes: hiperhidrosis, prurito, urticaria.
Raras: equimosis.
Se ha comunicado un complejo sintomático que puede incluir una o más de las siguientes situaciones: fiebre, vasculitis, mialgia, artralgia/artritis, anticuerpos antinucleares (ANA) positivos, velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada, eosinofilia y leucocitosis, erupción cutánea, fotosensibilidad u otras manifestaciones dermatológicas

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo
Poco frecuentes: mialgia.
Raras: artritis.

Trastornos renales y urinarios
Poco frecuentes: insuficiencia renal, proteinuria.
Raras: trastornos prostáticos.
Muy raras: insuficiencia renal aguda.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Poco frecuentes: disfunción sexual.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Frecuentes: dolor de pecho (no cardiaco), debilidad.
Poco frecuentes: fiebre, edema periférico, muerte repentina, dolor torácico.
Raros: debilidad en una extremidad.

Exploraciones complementarias
Frecuentes: aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la bilirrubina, aumento de HDL, aumento de las transaminasas.
Poco frecuentes: aumento de peso, aumento de la urea en sangre, aumento de la creatinina sérica, hipercalemia.
Raras: ligero incremento en la hemoglobina, hiponatremia.

En los estudios clínicos realizados con fosinopril, la incidencia de efectos adversos no difirió entre ancianos (más de 65 años) y pacientes jóvenes.

Los datos de seguridad en la población pediátrica tratada con fosinopril son todavía limitados, ya que sólo se ha evaluado la exposición a este medicamento a corto plazo.

En un ensayo clínico aleatorio realizado en 253 niños y adolescentes de entre 6 y 16 años de edad, se mostraron los siguientes efectos adversos en las 4 semanas de fase de doble ciego: cefalea (13,9%), hipotensión (4,8%), tos (3,6%) e hipercalemia (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). No se han estudiado los efectos a largo plazo de fosinopril en el crecimiento, pubertad y desarrollo en general.

4.9. Sobredosis

Los síntomas asociados a sobredosis de los inhibidores del ECA pueden ser hipotensión, shock circulatorio, alteraciones electrolíticas, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareo, ansiedad y tos. El tratamiento recomendado de la sobredosis es la perfusión intravenosa de suero fisiológico.

Tras la ingestión de una sobredosis, se vigilará estrechamente al paciente, preferentemente en una unidad de cuidados intensivos. Se controlarán con frecuencia los electrólitos y creatinina séricos. El tratamiento depende de la naturaleza y gravedad de los síntomas. Si la ingestión es reciente, se aplicarán medidas para evitar la absorción, como lavado gástrico, administración de adsorbentes y de sulfato sódico en los 30 minutos siguientes al consumo, y se acelerará la eliminación si la ingesta es reciente.

Si se produce hipotensión, se colocará al paciente en posición de shock y se le administrarán rápidamente suplementos de sal y de volumen. Se considerará la posibilidad de administrar angiotensina II. La bradicardia o las reacciones vagales intensas se tratarán con atropina. Se considerará la posibilidad de implantar un marcapasos.
Fosinoprilato no se elimina del organismo por diálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapeútico: inhibidores de la ECA solos.
Código ATC: C09A A09

Mecanismo de acción
Fosinopril sódico es un éster profármaco de un inhibidor de la ECA de larga acción, fosinoprilato. Después de la administración oral, el fosinopril se metaboliza rápida y completamente a fosinoprilato activo. El fosinopril sódico contiene un grupo fosfinico capaz de unirse específicamente al sitio activo peptidil dipeptidasa de la enzima convertidora de angiotensina, impidiendo la conversión del decapéptido Angiotensina I al octapéptido Angiotensina II. La reducción resultante de Angiotensina II origina un descenso de la actividad vasoconstrictora y la secreción de aldosterona, que puede producir un ligero incremento del potasio sérico y una pérdida de sodio y fluidos. Normalmente, no hay cambio el flujo sanguíneo renal o en el índice de filtración glomerular.
La inhibición de la ECA reduce además la degradación del potente vasodepresor bradiquinina, que puede contribuir al efecto antihipertensivo; fosinopril sódico tiene un efecto terapéutico en pacientes hipertensos con hipo-reninemia.
Los efectos beneficiosos en pacientes con insuficiencia cardiaca, se creen debidos principalmente a la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona; la inhibición del enzima conversor de angiotensina produce reducciones tanto de la precarga como de la postcarga.

Farmacodinámica
La administración de fosinopril sódico en pacientes con hipertensión, resulta en una reducción en ambas presión arterial supina y decúbito sin un significativo incremento en la frecuencia cardiaca.

En hipertensión, el fosinopril sódico reduce la presión arterial en un periodo de una hora después de la administración, siendo el máximo efecto observado entre 3-6 horas. Con la dosis diaria normal, el efecto antihipertensivo dura 24 horas. En algunos pacientes que reciben dosis menores el efecto puede estar reducido al final del intervalo de la dosis. Son raros los efectos ortostáticos y la taquicardia, pero pueden ocurrir en pacientes con depleción salina o en estado de hipovolemia (ver sección 4.4). En algunos pacientes el desarrollo de una reducción óptima de la presión arterial puede requerir 3-4 semanas de tratamiento. El fosinopril sódico y los diuréticos tiazídicos tienen efectos aditivos.

La reducción de la presión sanguínea ha sido estudiada en 252 niños y adolescentes de entre 6 y 16 años de edad con hipertensión ó con presión sanguínea normalmente alta, mediante un estudio aleatorio doble-ciego en el que se administraron una dosis única diaria de fosinopril, baja (0,1 mg/kg), media (0,3 mg/kg) y alta (0,6 mg/kg). 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 la dosis baja, media y alta de fosinopril. No se demostró relación dosis respuesta entre las tres dosis. No se ha determinado la dosis óptima en niños de ninguna edad. No se dispone de una dosis adecuada para niños de peso inferior a 50 kg.

En insuficiencia cardiaca, fosinopril sódico mejora los síntomas y la tolerancia al ejercicio y disminuye la severidad y la frecuencia de hospitalización por insuficiencia cardiaca.

En un estudio de 8 pacientes cirróticos, 20 mg/día fosinopril durante un mes, no alteró los parámetros renales o hepáticos (alanina transferasa, gamma-glutamil transpeptidasa, test de aclaramiento de galactosa y test de aclaramiento de antipirina).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Después de la administración oral, la absorción de fosinopril es de un 30% a un 40%. La presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal no afecta a la absorción de fosinopril, sin embargo la velocidad de absorción se puede reducir. En la mucosa digestiva y en el hígado se hidroliza rápida y completamente en fosinoprilato activo.
El tiempo necesario para alcanzar la $C_{máx}$ es independiente de la dosis, se alcanza en tres horas aproximadamente y concuerda con la inhibición máxima de la respuesta presora de la angiotensina I, que se produce 3 a 6 horas después de la administración. Después de dosis únicas o múltiples, los parámetros farmacocinéticos ($C_{máx}$, ABC) son directamente proporcionales a la dosis ingerida de fosinopril.

Distribución
El fosinoprilato presenta un alto grado de fijación a proteínas plasmáticas (>95%), pero un volumen relativamente pequeño de distribución y una inapreciable fijación a los componentes celulares de la sangre.

Metabolismo
Una hora después de la administración oral de fosinopril sódico, menos del 1% del fosinopril en plasma permanece inalterado; el 75% se presenta como fosinoprilato activo, 15-20% como fosinoprilato glucuronido (inactivo), y el resto (~5%) como el metabolito 4 -hidroxi fosinoprilato (activo).

Eliminación

Después de una administración intravenosa, la eliminación de fosinopril se realiza tanto por vía hepática como renal. En pacientes hipertensos con funciones hepática y renal normales, que recibieron dosis repetidas de fosinopril, el $T_{1/2}$ efectivo de acumulación de fosinoprilato fue por término medio de unas 11,5 horas. En pacientes con insuficiencia cardiaca, el $T_{½}$ efectivo fue de 14 horas. La eliminación de fosinopril se realiza por las vías hepática y renal.

Grupos especiales de pacientes
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 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/1,73 m^2).

En pacientes con insuficiencia hepática (por alcoholismo o 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 adolescentes son limitados y provienen de un estudio farmacocinético a dosis única, realizado en 19 pacientes hipertensos de entre 6 y 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) observados en la población pediátrica 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

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los humanos según los estudios convencionales de farmacología general, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Estudios de toxicidad reproductiva sugieren que fosinopril no tiene efectos negativos en la fertilidad y reproductividad en ratas, y no es teratogénico. Los inhibidores de la ECA, como clase, cuando se administran en el segundo y tercer trimestre han mostrado inducir efectos adversos en el desarrollo fetal tardío, resultando en muerte fetal y defectos congénitos, en particular afectando al cráneo. También se ha notificado fetotoxicidad, retraso en el crecimiento intrauterino y ductus arterioso evidente. Se cree que estas anomalías del desarrollo se deben en parte a la acción directa de los inhibidores del ECA sobre el sistema renina-angiotensina fetal y en parte a la isquemia que se produce por la hipotensión materna y la disminución del flujo sanguíneo fetal-placentario y del aporte de oxígeno/nutrientes al feto. En un estudio en el que se administró fosinopril a ratas hembra antes de aparearse y durante la gestación, hubo una mayor incidencia de cachorros muertos durante la lactancia. Se ha demostrado que el medicamento cruza la placenta y se secreta en la leche.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa anhidra
Celulosa microcristalina
Crospovidona
Povidona
Sílice coloidal anhidra
Talco

6.2. Incompatibilidades

No se conocen.

6.3. Período de validez

24 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 ºC.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Blister de Aluminio/PVC/Poliamida unido a lámina de Aluminio.
Los estuches contienen 28 comprimidos.

6.6. Instrucciones de uso, manipulación y eliminación

No se precisan instrucciones especiales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS RANBAXY S.L.
Passeig de Gràcia, 9
08007 Barcelona

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

68351

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

Enero de 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero de 2012