FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fosinopril Mylan 20 mg comprimidos EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 20 mg de fosinopril (sódico).

Excipientes:
Carboximetilalmidón sódico de patata (Tipo A).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.
Comprimidos de 20 mg: son comprimidos rectangulares de color blanco a blanquecino, con la inscripción “G” ranura “G” en una cara y “FS” ranura “20” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión.
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. Los comprimidos deberán ingerirse con un vaso de agua, aproximadamente a la misma hora cada día.

La dosis habitual de 10 mg no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia cardiaca severa (NYHA IV) y tampoco en pacientes de más de 75 años tratados por insuficiencia cardiaca (ver sección 4.4).

En los pacientes con un riesgo alto de hipotensión (al hallarse el sistema renina-angiotensina-aldosterona activado, ver sección 4.4), por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardiaca severa (NYHA IV), pacientes de más de 75 años tratados de insuficiencia cardiaca, pacientes con insuficiencia renal y/o insuficiencia hepática severa, y pacientes tratados con diuréticos, se recomienda sin embargo iniciar el tratamiento con una dosis reducida. (5 mg).

La dosis deberá individualizarse en función del perfil del paciente y de la respuesta de la presión sanguínea (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, pérdida de sodio y/o hipovolemia, 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..

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, especialmente en pacientes con insuficiencia cardiaca, pacientes ancianos (mayores de 75 años) y pacientes con insuficiencia renal. Por consiguiente, se recomienda precaución, puesto que estos pacientes pueden pérdida de sodio y/o hipovolemia. 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 5 mg, debiendo controlarse 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 y retención de líquidos, 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. La dosis habitual de 10 mg no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia cardiaca severa (NYHA IV) y/o tampoco en pacientes de más de 75 años (ver sección 4.4).
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 un ajuste 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 pérdida 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. El médico responsable puede considerar iniciar el tratamiento con una dosis de 5 mg para valorar el efecto antihipertensivo en pacientes de alto riesgo. La dosis debe ser posteriormente ajustada hasta conseguir la respuesta óptima.
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 ml/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 que demuestran una disminución del aclaramiento hepático de fosinoprilato, con un aumento compensador de la excreción renal.

Uso pediátrico
Niños y adolescentes: No se recomienda su uso en este grupo de edad. La experiencia en ensayos clínicos sobre el uso de fosinopril en niños hipertensivos a partir de 6 años en adelante es limitada (ver Secciones 5.1, 5.2 y 4.8). No se ha determinado la dosis óptima en niños de cualquier edad. 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. Sin embargo, deben monitorizarse el potasio sérico y la función renal, ya que puede deteriorarse la función renal y aparecer hiperpotasemia.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes u 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 de la gestación (ver sección 4.4 y 4.6).
- Periodo de lactancia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La dosis inicial de 10 mg no ha sido estudiada en pacientes de más de 75 años de edad tratados de insuficiencia cardiaca y en pacientes con insuficiencia cardiaca grave (NYHA IV). Es de esperar un mayor riesgo de sufrir hipotensión severa, hiperpotasemia, en pacientes en los que el tratamiento con fosinopril se inicia con una dosis de 10 mg y éstos sufren de insuficiencia cardiaca severa ((NYHA IV), y/o en pacientes ancianos y en pacientes con disfunción renal tratados de insuficiencia cardiaca o pacientes hipertensos tratados concomitantemente con diuréticos.

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 sufrido hipovolemia, por ejemplo, por diuréticos, 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 y en pacientes ancianos. Los pacientes con alto riesgo de hipotensión

sintomática, se monitorizarán bajo estrecha supervisión médica durante el inicio de la terapia y el ajuste de la dosis. La seguridad de una dosis inicial de 10 mg no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia cardiaca severa (NYHA IV). 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 pueden administrarse habitualmente sin dificultad, una vez que la presión arterial haya aumentado tras el aumento 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 debe 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 notificado insuficiencia renal aguda, habitualmente reversible.

En algunos pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o con estenosis de la arteria en un único riñón, 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 además hubiera 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, aparentemente sin enfermedad vasculorrenal pre-existente, han desarrollado incrementos en la concentración sanguínea de urea y creatinina sérica, normalmente leves y transitorios, especialmente cuando fosinopril sódico se ha administrado concomitantemente con un diurético. Esto es más probable en pacientes con alteración renal pre-existente, pudiendo ser necesaria 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 muy crítica del beneficio/riesgo y realizándose una monitorización regular de los parámetros clínicos y químicos de laboratorio.

Hipersensibilidad/Angioedema
Raramente se ha notificado 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.

Muy raras veces se han notificado 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 aquellos con 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 aérea abierta. El paciente deberá permanecer bajo estrecha vigilancia médica 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, pueden tener un mayor riesgo de sufrir angioedema cuando son tratados con este grupo de fármacos (ver sección 4.3. Contraindicaciones).

Reacciones anafilactoides en pacientes en hemodiálisis

Se han notificado 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, en pacientes sometidos a aféresis de lipoproteínas de baja densidad LDL (eliminación de LDL de la sangre) con sulfato de dextrano y que son tratados con inhibidores del ECA han sufrido reacciones anafilactoides con riesgo para la vida del paciente. Estas reacciones se evitaron suspendiendo temporalmente el tratamiento inhibidor del ECA antes de cada aféresis.

Desensibilización
Los pacientes tratados con inhibidores del ECA durante tratamiento de desensibilización (por ejemplo, veneno 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 presentar 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 notificado 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 raramente. 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 bajos niveles de renina en la población hipertensa de raza negra.

Tos
Se ha notificado 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 provocar un bloqueo de la formación de angiotensina II, secundaria a la liberación compensadora de renina. Si se produce hipotensión y se considera que es debida a este mecanismo, puede corregirse mediante aumento de volumen sanguíneo.

Hiperpotasemia
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 hiperpotasemia pueden ser ancianos, pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca severa, 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 asociados 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 controlarse atentamente la glucemia en sangre 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 y lactancia
No se debe iniciar el tratamiento con inhibidores de la ECA durante el embarazo. A menos que la continuación del tratamiento con inhibidores de la ECA se considere esencial, las pacientes que

estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostica un embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA debe interrumpirse inmediatamente, y si procede, se debe iniciar una tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Diuréticos

Cuando se añade un diurético a un paciente tratado con fosinopril sódico, el efecto antihipertensivo es normalmente aditivo.

Los pacientes tratados con diuréticos y especialmente aquellos que han comenzado el tratamiento recientemente, pueden experimentar ocasionalmente una disminución excesiva de la presión sanguínea al añadir fosinopril sódico. Puede minimizarse la posibilidad de hipotensión sintomática con fosinopril sódico interrumpiendo el diurético antes de iniciar el tratamiento con fosinopril sódico (ver 4.4 y 4.2).

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

Aunque en los estudios clínicos el potasio sérico permaneció generalmente dentro de los límites normales, se ha producido hiperpotasemia en algunos pacientes. Son factores de riesgo para el desarrollo de hiperpotasemia: 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 no ahorrador de potasio, puede reducirse la hipopotasemia inducida por el diurético.

Litio

Durante la administración simultánea de litio e inhibidores del ECA se han notificado 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 $\geq$ 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 tienen 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 alterada, 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 hipoglucemiantes orales) pueden potenciar el 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 disfunción 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 en 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 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 trimestre de embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente, sin embargo no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. A menos que se considere esencial la terapia continuada con inhibidores de la ECA, las pacientes que estén planeando un embarazo deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso en el embarazo. Cuando se diagnostica un embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA debe interrumpirse inmediatamente y, si es apropiado, se debe iniciar una terapia alternativa.
Es conocido que la exposición al tratamiento con inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5,3). Si se ha producido exposición a inhibidores de la ECA a partir del segundo trimestre o durante el embarazo, se recomienda realizar una revisión ecográfica de la función renal y del cráneo. Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con IECA deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

Debido a que no se dispone de información sobre el uso de Fosinopril Mylan durante la lactancia, Fosinopril Mylan no es recomendado y son preferibles los tratamientos alternativos con mejores perfiles de seguridad establecidos durante la lactancia, especialmente si el niño es recién nacido o prematuro.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Fosinopril Mylan sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

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.
Esto ocurre especialmente al inicio del tratamiento, al aumentar la dosis, al cambiar de medicación y cuando se usa en combinación con alcohol, pero estos efectos dependen de la susceptibilidad individual.

4.8 Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas fueron observadas en el tratamiento con fosinopril sódico u otros inhibidores del ECA. En pacientes tratados con fosinopril sódico, las reacciones adversas fueron en general leves y transitorias.

Muy frecuentes: ≥1/10
Frecuentes: ≥1/100 y <1/10
Poco frecuentes: ≥1/1.000 y <1/100
Raras: ≥1/10.000 y <1/1.000
Muy raras: <1/10.000 incluyendo casos aislados
Desconocidas (no pueden estimarse con los datos disponibles

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, hiperpotasemia.

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 notificado un cuadro sintomático que puede incluir una o más de las siguientes situaciones: fiebre, vasculitis, mialgia, artralgia/artritis, anticuerpos antinucleares (ANA) positivos, velocidad de eritrosedimentación (ES) 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.

Pruebas 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, hiperpotasemia.
Raras: ligero incremento de 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 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 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 éste 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

4.9 Sobredosis

Síntomas
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.

Tratamiento
El tratamiento recomendado de la sobredosis es la perfusión intravenosa de suero fisiológico.
Tras la ingestión de una sobredosis, debe mantenerse al paciente bajo estricta vigilancia médica, preferentemente en una unidad de cuidados intensivos. Se controlarán 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, c**ódigo ATC:** C09A A09

Mecanismo de acción
Fosinopril sódico es un éster profármaco de un inhibidor de la ECA de acción prolongada, 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 en 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 bajos niveles de renina.
Los efectos beneficiosos en pacientes con insuficiencia cardiaca, se cree que son debidos principalmente a la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona; la inhibición del enzima conversor de angiotensina produce reducciones tanto de la precarga como de la postcarga.

Farmacodinamia
La administración de fosinopril sódico en pacientes con hipertensión, resulta en una disminución de la presión arterial supina y ortostática sin un aumento significativo de la frecuencia cardiaca.
En hipertensión, el fosinopril sódico reduce la presión arterial en un periodo de una hora después de la administración, observándose el efecto máximo entre las 3 y las 6 horas. Con la dosis diaria normal, el efecto antihipertensivo dura 24 horas. En algunos pacientes que reciben dosis menores, el efecto puede verse disminuido al final del intervalo de la dosis. Son raros los efectos ortostáticos y la taquicardia, pero pueden ocurrir en pacientes con pérdida de sodio o 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.
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).

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.

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 ($C_{máx}$, AUC) 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 glucurónido (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 según el 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 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

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 atraviesa la placenta y se secreta en la leche.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Almidón pregelatinizado
Celulosa microcristalina
Carboximetilalmidón sódico de patata (Tipo A)
Hidroxipropilcelulosa
Crospovidona
Dibehenato de glicerol

6.2 Incompatibilidades

No se conocen.

6.3 Período de validez

18 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25ºC.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Envases con blísters de PVC/ACLAR/aluminio con 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90 ó 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Instrucciones de uso, manipulación y eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom, 2-4, 5ª planta
08038 - Barcelona
España

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Mayo 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2010