

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fositens Plus 20 mg/12,5 mg comprimidos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Fositens Plus contiene 20 mg de fosinopril sódico y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

#### Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 253 mg de lactosa.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Fositens Plus está indicado en el tratamiento de la hipertensión, en pacientes en los que el tratamiento combinado es adecuado.

#### 4.2. Posología y forma de administración

La dosificación debe ser individualizada.

**Adultos y pacientes de edad avanzada:** La dosis habitual es de un comprimido administrado una vez al día.

**Insuficiencia renal:** En pacientes con deterioro leve o moderado de la función renal (aclaramiento de creatinina  $>30$  ml/min, creatinina sérica estimada  $\leq 3$  mg /dl ó 265 micromol/l) se recomienda administrar la dosis habitual de Fositens Plus. Sin embargo, en pacientes con deterioro grave de la función renal (aclaramiento de creatinina  $<30$  ml/min) no se recomienda utilizar Fositens Plus, ya que es preferible la administración de diuréticos del asa en lugar de diuréticos tiazídicos (ver sección 4.4.).

#### 4.3. Contraindicaciones

- hipersensibilidad a a los principios activos, a otros inhibidores del enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- hipersensibilidad a otros fármacos derivados de las sulfonamidas (p. ej. tiazidas)
- pacientes anúricos
- segundo y el tercer trimestre de embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6)
- las reacciones de hipersensibilidad son más probables en pacientes con antecedentes de alergia o de asma bronquial.
- el uso concomitante de Fositens Plus con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver las secciones 4.5 y 5.1).

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

**Hipersensibilidad/angioedema:** Uso concomitante de inhibidores de mTOR (p.ej., sirolimús, everolimús, temsirolimus).

Lo pacientes que toman tratamiento concomitante con inhibidores de mTOR (p.ej., sirolimús, everolimús, temsirolimus) pueden tener un mayor riesgo de angioedema (p.ej., hinchazón de las vías aéreas o la lengua, con o sin deterioro respiratorio) (ver sección 4.5).

**Angioedema de cabeza y cuello:** Se han observado angioedemas de extremidades, cara, labios, mucosas, 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 con la administración de una solución de adrenalina subcutánea al 1:1000, valorando la necesidad de otras terapias. Los casos de hinchazón limitados a la cara, mucosa oral, labios y extremidades, generalmente se resuelven suprimiendo el tratamiento con fosinopril; 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/ 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 del enzima conversor de la angiotensina; 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. En raras ocasiones, se han comunicado también casos de agranulocitosis y de depresión de la médula ósea causados por los diuréticos tiazídicos.

**Hipotensión:** Fosinopril puede producir hipotensión sintomática; aparece en raras ocasiones y es más probable que se produzca en pacientes con depleción de sal y/o volumen, como los tratados de forma continuada con diuréticos, restricción de sal en la dieta, en diálisis, o con diarrea o vómitos. La depleción de sal y/o volumen debe corregirse antes de iniciar la terapia con Fositens Plus.

En pacientes con **insuficiencia cardíaca congestiva con o sin insuficiencia renal asociada**, el tratamiento con inhibidores de la ECA puede causar 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 Plus debe iniciarse bajo estricta supervisión médica, realizando un seguimiento durante las dos primeras semanas de tratamiento y al incrementar la dosis.

Las tiazidas pueden potenciar la actividad de otros medicamentos antihipertensivos (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Además, los efectos antihipertensivos de los diuréticos tiazídicos pueden verse incrementados en pacientes postsimpatectomizados.

**Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):** Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

**Hiperpotasemia:** Se han observado elevaciones del potasio en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido fosinopril. 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.ej., heparina y cotrimoxazol, llamado también trimetoprima/sulfametoxazol).

**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 ha relacionado a los inhibidores de la ECA con un síndrome que se inicia con ictericia colestásica y progresa a necrosis hepática fulminante, siendo a veces mortal. Se desconoce el mecanismo productor de este síndrome. En pacientes tratados con inhibidores de la ECA en los que se observe ictericia o elevaciones significativas de los enzimas hepáticos, debe suspenderse el inhibidor de la ECA y realizar un seguimiento médico apropiado.

**Insuficiencia renal:** Fositens Plus debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). En pacientes con función renal deteriorada puede producirse uremia por los efectos acumulativos de la hidroclorotiazida y sus asociaciones. Además, como consecuencia de la inhibición de fosinopril sobre el sistema reninaangiotensina-aldosterona, pueden aparecer cambios en la función renal en individuos susceptibles.

En pacientes con hipertensión y estenosis de la arteria renal en uno o en ambos riñones, pueden producirse incrementos del nitrógeno ureico plasmático y de la creatinina sérica durante el tratamiento con un inhibidor de la ECA. Estos síntomas son normalmente reversibles tras la discontinuación de la terapia. En este tipo de pacientes la función renal debe ser monitorizada 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 necesario reducir la dosis de Fositens Plus.

**Insuficiencia hepática:** Fositen Plus debe utilizarse con precaución en pacientes con alteración de la función hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que ligeras alteraciones del balance de fluidos y electrolitos podrían precipitar un coma hepático. Los pacientes con función hepática alterada pueden presentar niveles plasmáticos elevados de fosinopril. En un estudio realizado en pacientes con cirrosis alcohólica o biliar, el aclaramiento total aparente del fosinoprilato disminuyó y el AUC plasmático fue aproximadamente el doble.

**Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado:** Las sulfonamidas, o derivados de sulfonamidas, son fármacos que pueden generar una reacción idiosincrática que resulte en una miopía transitoria y glaucoma secundario de ángulo cerrado. Aunque la hidroclorotiazida es una sulfonamida, sólo se han notificado casos aislados de glaucoma agudo de ángulo cerrado sin relación causal definitiva con la hidroclorotiazida. Los síntomas incluyen un inicio agudo de una pérdida de agudeza visual o dolor ocular, y se producen normalmente a las horas o semanas del inicio del tratamiento. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conllevar una pérdida de visión permanente. El tratamiento primario consiste en discontinuar la toma del fármaco tan rápido como sea posible. Si la presión intraocular permanece incontrolada puede ser necesario considerar tratamientos médicos o quirúrgicos tempranos. Entre los factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma agudo de ángulo cerrado se puede incluir una historia de alergia a la sulfonamida o penicilina.

**Desequilibrio electrolítico:** Con frecuencia se realizará la determinación de electrolitos séricos para detectar el posible desequilibrio hidroelectrolítico.

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden producir este desequilibrio (hipocaliemia, hiponatremia, y alcalosis hipoclorémica). Los pacientes deben controlarse periódicamente para detectar signos o síntomas clínicos del posible desequilibrio hidroelectrolítico, tales como sequedad de boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, intranquilidad, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia, náuseas o vómitos. Aunque los diuréticos tiazídicos pueden producir hipocaliemia, especialmente en presencia de diuresis elevada o cirrosis grave, el uso concomitante de fosinopril reduce la hipocaliemia inducida por diuréticos.

Fositen Plus puede elevar, reducir o no modificar el potasio sérico. El déficit de cloruros es, en general, leve y generalmente no requiere tratamiento. Las tiazidas disminuyen la excreción de calcio. En algunos pacientes en tratamiento prolongado con tiazidas, se ha observado cambios patológicos en la glándula paratiroidea con hipercaliemia e hipofosfatemia. No se han detectado las complicaciones habituales del hipertiroidismo, tales como litiasis renal, resorción ósea, y úlcera péptica. El tratamiento con tiazidas debe interrumpirse antes de realizar las pruebas de función paratiroidea. Las tiazidas han demostrado incrementar la excreción urinaria de magnesio, lo que puede dar lugar a hipomagnesemia.

**Alteraciones metabólicas:** En ciertos pacientes que reciben tiazidas puede aparecer hiperuricemia y precipitarse un ataque agudo de gota. En pacientes diabéticos el tratamiento con tiazidas puede modificar las necesidades de insulina y manifestarse una diabetes mellitus latente, en ocasiones se ha asociado con incrementos de los niveles de colesterol y triglicéridos.

**Tos:** Se ha notificado tos con la utilización de inhibidores de la ECA, fosinopril incluido. Característicamente 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.

**Lupus eritematoso sistémico:** Se han observado casos de exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico durante el tratamiento con diuréticos tiazídicos. (ver también Advertencias – Neutropenia/Agranulocitosis).

**Cáncer de piel no-melanoma:** Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el

Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM (ver también sección 4.8).

**Uso en pacientes de edad avanzada:** Un 20% de los pacientes tratados con fosinopril/hidroclorotiazida en los ensayos clínicos, tenían de 65 a 75 años. No se observaron diferencias globales respecto a la eficacia y seguridad entre estos pacientes y los más jóvenes; sin embargo, en pacientes de edad avanzada debe considerarse la susceptibilidad individual.

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

**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 Plus debe ser interrumpido unos días antes de la realización de pruebas para valorar la función paratiroidea.

**Uso en deportistas:** Se debe advertir a los deportistas que este medicamento contiene hidroclorotiazida, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

#### **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 mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

**Inhibidores de mTOR** (p.ej., sirolimús, everolimús, temsirolimus): Los pacientes que toman tratamiento concomitante con inhibidores de mTOR pueden tener un mayor riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

**Cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol):** Los pacientes que toman cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol) de forma concomitante pueden tener un mayor riesgo de hiperkalemia (ver sección 4.4).

**Alcohol, barbitúricos o narcóticos:** Pueden potenciar la hipotensión ortostática inducida por los diuréticos tiazídicos.

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

**Medicamentos utilizados en el tratamiento de la diabetes (fármacos orales e insulina):** Las tiazidas pueden aumentar los niveles de glucosa en sangre por lo que pueden ser necesarios ajustes en la dosificación de los medicamentos utilizados para el tratamiento de la diabetes.

**Medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota:** Pueden ser necesarios ajustes en la dosificación de la medicación antigotosa, ya que la hidroclorotiazida puede aumentar el ácido úrico en sangre. Puede ser necesario un incremento en la dosificación de probenecid o sulfpirazona.

**Sales de Calcio:** Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar los niveles séricos de calcio debido a que reducen su excreción. Si la administración de calcio está indicada, debe realizarse un seguimiento de los niveles séricos y, según éstos, ajustar su dosificación.

**Colestiramina y clorhidrato de colestipol:** Estos medicamentos pueden reducir o retrasar la absorción de la hidroclorotiazida. Los diuréticos tiazídicos deben administrarse al menos una hora antes o de cuatro a seis horas después.

**Litio:** Se han detectado incrementos de los niveles séricos y riesgo de toxicidad por litio en pacientes en tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA y/o diuréticos. Fositens Plus y litio deben ser coadministrados con precaución y se recomienda monitorizar los niveles séricos de litio.

**Inhibidores de la síntesis endógena de prostaglandinas:** En algunos pacientes estos agentes pueden reducir los efectos de los diuréticos. Además, se ha notificado que la indometacina reduce el efecto antihipertensivo de otros inhibidores de la ECA, especialmente en caso de hipertensión con hiporeninemia. Otros antiinflamatorios no esteroideos (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 aquéllos 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.

**Otros diuréticos y medicamentos antihipertensivos:** El componente tiazídico de Fositens Plus puede potenciar los efectos de otros medicamentos antihipertensivos, en especial de los bloqueantes adrenérgicos ganglionares o periféricos. La hidroclorotiazida puede interactuar con el diazóxido; deben monitorizarse la glucemia, los niveles séricos de ácido úrico y la presión arterial.

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

**Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio:** Los diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, amilorida, triamtereno y otros) o los suplementos de potasio, pueden incrementar el riesgo de hipercalemia. Si a pesar de ello, está indicada la utilización concomitante de Fositens Plus con estos agentes, se deberán administrar con precaución y controlar el nivel de potasio sérico de estos pacientes.

**Medicamentos utilizados en cirugía:** La hidroclorotiazida puede potenciar los efectos de los relajantes musculares no despolarizantes, de la medicación preanestésica, y de los anestésicos utilizados en intervenciones quirúrgicas (ej: cloruro de tubocurarina y trietioduro de galamina); por lo que pueden ser necesarios ajustes en la dosificación. Debe realizarse un seguimiento del desequilibrio hidroelectrolítico y corregirse, si es posible, antes de la intervención quirúrgica. Se tomarán precauciones con los pacientes en tratamiento con Fositens Plus y agentes presores (ej: noradrenalina) que se sometan a una intervención. Los agentes preanestésicos y anestésicos deben administrarse a dosis reducidas y, si es posible, el tratamiento con hidroclorotiazida debe interrumpirse una semana antes de la intervención quirúrgica.

**Carbamazepina:** El uso concomitante de carbamazepina e hidroclorotiazida se ha asociado con el riesgo de hiponatremia sintomática. Durante el uso concomitante de ambos fármacos deben monitorizarse los electrolitos. Si es posible, debe utilizarse otra clase de diuréticos.

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

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

*Embarazo:*

Fosinopril:

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, deberían 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.)

Hidroclorotiazida:

Hay experiencia limitada con el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios animales son insuficientes. La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Basándose en el mecanismo de acción farmacológica de la hidroclorotiazida, su utilización durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión feto-placentaria y causar efectos en el feto y neonato como ictericia, trastornos en el equilibrio electrolítico y trombocitopenia. La hidroclorotiazida no debería utilizarse para el edema gestacional, la hipertensión gestacional o la preclampsia debido al riesgo de disminución del volumen plasmático y la hipoperfusión placentaria sin que se haya observado un efecto beneficioso sobre el curso de la enfermedad.

La hidroclorotiazida no debería utilizarse para tratar la hipertensión arterial en mujeres embarazadas salvo en raras situaciones donde no pueda utilizarse ningún otro tratamiento.

*Lactancia:*

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

Hidroclorotiazida: Hidroclorotiazida se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. El uso de altas dosis de tiazidas provoca una diuresisintensa que puede inhibir la producción de leche. No se recomienda el

uso de Fositens Plus durante el periodo de lactancia. Si durante el periodo de lactancia se utiliza Fositens Plus, se deben utilizar las dosis más bajas posibles.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

#### 4.8. Reacciones adversas

La seguridad de Fositens Plus se ha evaluado en estudios sobre hipertensión realizados en más de 660 pacientes, incluyendo 137 pacientes tratados durante aproximadamente un año. Las reacciones adversas fueron leves, transitorias y similares en los pacientes tratados con Fositens Plus y en los tratados con sus componentes por separado.

En ensayos clínicos controlados frente a placebo, la duración habitual del tratamiento fue de dos meses. El porcentaje de abandonos debidos a reacciones adversas clínicas o de laboratorio fue del 3,5% en pacientes tratados con fosinopril/hidroclorotiazida y del 4,3% en el grupo tratado con placebo.

Durante los ensayos clínicos con Fositens Plus, la incidencia de reacciones adversas en pacientes ancianos ( $\geq 65$  años), fue similar a la detectada en pacientes más jóvenes.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de reacciones adversas probable o posiblemente relacionadas con la terapia detectadas en al menos un 2% de los pacientes que recibieron Fositens Plus, en ensayos clínicos controlados frente a placebo.

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, ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10000$ ), y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Clasificación de Sistemas y Órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Término MedDra</b>
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior
	Frecuencia no conocida	Faringitis, rinitis, sinusitis
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Frecuencia no conocida	Linfadenopatía, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia (incluyendo anemia aplásica y anemia hemolítica)
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Frecuencia no conocida	Gota, hipocaliemia, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Frecuencia no conocida	Depresión, trastornos en la libido
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes	Dolor de cabeza, mareo
	Frecuencia no conocida	Somnolencia, parestesia, hipoestesia, síncope, accidente cerebrovascular
<i>Trastornos oculares</i>	Frecuencia no conocida	Trastornos visuales
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	Frecuencia no conocida	Tinnitus, vértigo
<i>Trastornos cardíacos</i>	Frecuencia no conocida	Arritmia, angina de pecho, infarto de miocardio
<i>Trastornos vasculares</i>	Frecuencia no	Hipotensión, hipotensión ortostática, claudicación



<b>Clasificación de Sistemas y Órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Término MedDra</b>
	conocida	intermitente, vasculitis necrotizante, rubefacción
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Frecuentes	Tos
	Frecuencia no conocida	Congestión sinusal, disnea, neumonitis, edema pulmonar, broncoespasmo
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Frecuencia no conocida	Nauseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, gastritis, esofagitis, pancreatitis, disgeusia
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Frecuencia no conocida	Hepatitis, ictericia colestática
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuencia no conocida	Angioedema, erupción, síndrome de Stevens-Johnson, púrpura, prurito, urticaria, reacciones de fotosensibilidad
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Frecuentes	Dolor musculoesquelético
	Frecuencia no conocida	Mialgia, espasmos musculares, artralgia
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Frecuencia no conocida	Polialquiuria, disuria, fallo renal
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	Frecuencia no conocida	Disfunción sexual
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Frecuentes	Fatiga
	Frecuencia no conocida	Edema, dolor de pecho, astenia, pirexia
<i>Exploraciones complementarias</i>	Frecuencia no conocida	Valores anormales en los ensayos de función hepática (aumento de transaminasas, aumento de la lactato deshidrogenasa sanguínea, aumento de la fosfatasa alcalina, y aumento de la bilirrubina sanguínea); valores anormales en sangre de electrolitos, ácido úrico, glucosa, magnesio, colesterol, triglicéridos y calcio
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)</i>	Frecuencia no conocida	Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)

Otras reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con la terapia y que se han observado en un 0,5-2% de los pacientes tratados con Fositen Plus en ensayos clínicos controlados (N=660), y otros eventos adversos menos frecuentes pero clínicamente significativos, sin tener en cuenta la relación causal incluyen:

**Generales:** Dolor torácico, debilidad, fiebre.

**Cardiovasculares:** Hipotensión ortostática, edema, rubor, arritmias, síncope.

**Dermatológicos:** Prurito, rash.

**Endocrinos/Metabólicos:** Disfunción sexual, cambios de la libido.

**Gastrointestinales:** Náuseas/vómitos, diarrea, dispepsia/acidez, dolor abdominal, gastritis/esofagitis.

**Inmunológicos:** Angioedema.

**Musculoesqueléticos:** Mialgia/calambres musculares.

**Neuropsiquiátricos:** Somnolencia, depresión, entumecimiento/parestesias.

**Respiratorios:** Congestión sinusal, faringitis, rinitis.

**Sentidos:** Tinnitus.

**Urogenitales:** Frecuencia urinaria, disuria.

**Alteraciones en las pruebas de laboratorio:** Electrolitos séricos, ácido úrico, glucosa, magnesio, colesterol, triglicéridos y calcio (ver Precauciones). Neutropenia.

Otros efectos adversos observados en la administración por separado de Fosinopril o hidroclorotiazida incluyen:

**Cardiovasculares:** Angina/ infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, hipotensión, claudicación.

**Dermatológicos:** Urticaria, fotosensibilidad.

**Endocrinos/Metabólicos:** Gota.

**Gastrointestinales:** Pancreatitis, ictericia (colestásica), hepatitis.

**Hematológicos:** Anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica, linfadenopatía.

**Inmunológicos:** Angiitis necrotizante, Síndrome de Stevens-Johnson, distrés respiratorio (incluyendo neumonitis y edema pulmonar), purpura.

**Musculoesqueléticos:** Artralgia.

**Nerviosos/Psiquiátricos:** Vértigo, mareos, parestesias.

**Respiratorios:** Broncoespasmo.

**Sentidos:** Alteraciones visuales, alteraciones del gusto.

**Urogenitales:** Insuficiencia renal.

**Alteraciones en las pruebas de laboratorio:** Niveles séricos elevados de las pruebas de función hepática (transaminasas, LDH, fosfatasa alcalina y bilirrubina).

**Cáncer de piel no-melanoma:** Con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM (ver también las secciones 4.4 y 5.1).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

## 4.9. Sobredosis

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

Fosinopril se depura lentamente por hemodiálisis y diálisis peritoneal. No se conoce el grado de aclaramiento de la hidroclorotiazida por hemodiálisis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y diuréticos.  
Código ATC: C09BA09.

**Mecanismo de acción:** Fosinopril, un profármaco tipo éster, es hidrolizado por las esterasas al compuesto farmacológicamente activo, fosinoprilato, un inhibidor competitivo específico del enzima conversor de la angiotensina (ECA). Fosinopril impide la conversión de la Angiotensina I a la sustancia vasoconstrictora Angiotensina II. La reducción en los niveles 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.

Se desconoce el mecanismo por el que los diuréticos tiazídicos, grupo al que pertenece la hidroclorotiazida, ejercen su efecto antihipertensivo. Las tiazidas alteran el mecanismo de reabsorción de electrolitos en el túbulo renal, incrementando la excreción de sodio y cloruro en cantidades aproximadamente equivalentes. La natriuresis causa pérdida secundaria de iones potasio y bicarbonato. La hidroclorotiazida aumenta la actividad de la renina plasmática, aumenta la secreción de aldosterona y disminuye el potasio sérico. La administración concomitante con Fosinopril reduce la pérdida de potasio producida por la hidroclorotiazida.

**Efectos farmacodinámicos:** La combinación de fosinopril más hidroclorotiazida tiene efectos aditivos en la reducción de la presión arterial. La reducción máxima se alcanza a las 2-6 horas tras la administración de la dosis, con un efecto antihipertensivo de 24 horas. La hipotensión postural sintomática es poco frecuente, pero puede aparecer en sujetos con depleción de sal y/o volumen.

La retirada brusca de fosinopril/hidroclorotiazida no produce hipertensión de rebote.

El efecto diurético de la hidroclorotiazida comienza a las 2 horas, se alcanza el máximo a las 4 horas, y dura aproximadamente 6-12 horas.

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada con evidencia de daño en los órganos diana.

VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia.

Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskirén a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

**Cáncer de piel no-melanoma:** Con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ ( $\geq 50.000$  mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la

población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (~25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (~100.000 mg) (ver también sección 4.4).

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración oral de Fositens Plus, la absorción de fosinopril es de un 30-40% y la de hidroclorotiazida de un 50-80%. La absorción de fosinopril no se ve afectada por la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal; sin embargo, puede verse disminuida la velocidad de absorción. La absorción de hidroclorotiazida aumenta con agentes que disminuyan la motilidad gastrointestinal.

Fosinopril es hidrolizado principalmente en el hígado por las esterasas, al compuesto farmacológicamente activo, fosinoprilato. En pacientes con insuficiencia hepática, la velocidad de conversión de fosinopril a fosinoprilato puede disminuir; la magnitud de esta conversión no cambia. 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. ej:  $C_{max}$ , AUC) fueron directamente proporcionales a las dosis de fosinopril administradas.

La concentración máxima plasmática de hidroclorotiazida se alcanza de 1-2,5 horas tras la administración oral.

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. En humanos, la hidroclorotiazida atraviesa libremente la placenta y los niveles son similares a los existentes en la circulación materna.

La hidroclorotiazida no se metaboliza y es rápidamente eliminada por el riñón. Su unión a proteínas plasmáticas es del 68%. Se ha observado que la semivida plasmática media de la hidroclorotiazida está entre 5 y 15 horas.

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  $t_2$  efectiva de acumulación de fosinoprilato fue por término medio de 11,5 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<sup>2</sup>), el aclaramiento corporal total de fosinoprilato es de 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; la eliminación de renal disminuida se compensa con el incremento de la 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<sup>2</sup>). En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), la vida media de eliminación de la hidroclorotiazida aumenta a 21 horas.

En pacientes con insuficiencia hepática (alcohólicos o con cirrosis biliar), la hidrólisis de fosinopril no parece reducirse, aunque puede estar enlentecida; el aclaramiento corporal total de fosinoprilato es aproximadamente la mitad del de los pacientes con función hepática normal.

En el grupo de pacientes de edad avanzada (hombres de 65 a 74 años) el área bajo la curva de concentración plasmática de hidroclorotiazida frente a tiempo tras la administración de dosis múltiples aumentó, dato que coincide con los publicados anteriormente.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo con Fositens Plus. En estudios a corto plazo realizados en ratones hembra y en ratas, no se han encontrado evidencias de efectos carcinogénicos de fosinopril o hidroclorotiazida. Se han comunicado evidencias equívocas de hepatocarcinogenicidad en ratones macho con hidroclorotiazida; sin embargo, la experiencia clínica de los pasados 30 años no indica la existencia de potencial carcinogénico en el hombre. La combinación de fosinopril e hidroclorotiazida carece de potencial de mutagenicidad.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

- Lactosa anhidra,
- Lactosa hidratada,
- Croscarmelosa sódica,
- Povidona,
- Fumarato de estearilo y sodio,
- Óxido de hierro rojo (E-172),
- Óxido de hierro amarillo (E-172).

### **6.2. Incompatibilidades**

No se han descrito

### **6.3. Periodo de validez**

18 meses.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

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

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blísteres formados por una cara de aluminio y otra de un complejo PVC/PVDC.  
Cada envase contiene 28 comprimidos.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

PHARMASWISS CESHÁ REPUBLIKA, S.R.O.  
Jankovcova 1569/2c  
170 00- Praga 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: Julio 1997

Fecha de la última renovación: Diciembre 2011

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Noviembre 2018