

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fosinopril /Hidroclorotiazida Teva 20 mg/12,5 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 210,7 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimido de color melocotón moteado, con forma de cápsula, ranurado por un lado y grabado con “9” a un lado de la ranura, y con “3” al otro lado de la ranura, grabado con “7344” en el otro lado del comprimido.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Fosinopril /Hidroclorotiazida Teva 20/12,5 mg está indicado en el tratamiento de la hipertensión esencial en pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento con fosinopril en monoterapia.

Esta dosis fija también puede sustituir la combinación de 20 mg de fosinopril y 12,5 mg de hidroclorotiazida en los pacientes que se han estabilizado con los principios activos individuales administrados en las mismas proporciones por separado.

4.2. Posología y forma de administración

Esta combinación a dosis fija no está indicada como terapia inicial.

Se recomienda una titulación individual de la dosis con cada uno de los monocomponentes. Si es clínicamente apropiado, se puede considerar un cambio directo de la monoterapia a la terapia de combinación.

Posología

Adultos

La dosis habitual es de un comprimido de Fosinopril/Hidroclorotiazida Teva 20/12,5 mg una vez al día.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario el ajuste de la dosis habitual.

Pacientes con insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina > 30 ml/min y < 80 ml/min), antes de utilizar la combinación a dosis fija, se recomienda llevar a cabo el ajuste de la dosis con especial cuidado y realizar una titulación individual de la dosis con cada uno de los monocomponentes.

Fosinopril/Hidroclorotiazida Teva 20/12,5 mg está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) (ver secciones 4.3 y 4.4).

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada no es necesaria una posología especial.

Población pediátrica

Fosinopril/Hidroclorotiazida Teva no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 4.4).

Forma de administración

Vía oral.

El comprimido debe ingerirse con una cantidad suficiente de líquido (ej. un vaso de agua).

4.3. Contraindicaciones

Fosinopril

- Hipersensibilidad al principio activo, cualquier otro inhibidor de la ECA o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Antecedentes de angioedema asociado a un tratamiento previo con un inhibidor de la ECA.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- El uso concomitante de Fosinopril/Hidroclorotiazida Teva con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).
- Uso concomitante con sacubitril/valsartán. El tratamiento con fosinopril no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán (ver secciones 4.4 y 4.5)

Hidroclorotiazida

- Hipersensibilidad al principio activo, a cualquier derivado de la sulfonamida o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).
- Insuficiencia hepática grave/encefalopatía hepática.

Las reacciones de hipersensibilidad es más probable que ocurran en pacientes con antecedentes de alergia o asma bronquial.

Fosinopril/Hidroclorotiazida también está contraindicado en pacientes anúricos.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Fosinopril

Hipotensión sintomática

Raramente se ha observado hipotensión sintomática en pacientes hipertensos sin complicaciones. En pacientes hipertensos tratados con fosinopril, la hipotensión se manifiesta antes si el paciente ha presentado depleción 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 secciones 4.5. y 4.8.). En pacientes con insuficiencia cardiaca, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión sintomática. En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, con o sin insuficiencia renal asociada, el tratamiento con inhibidores de la ECA puede causar una hipotensión excesiva, que puede estar asociada con oliguria, azotemia y raramente con insuficiencia renal aguda y muerte. El riesgo es 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 estos pacientes, el tratamiento con fosinopril/hidroclorotiazida debe iniciarse bajo una estrecha supervisión médica. Los pacientes deben ser

seguidos de cerca durante las dos primeras semanas de tratamiento y cada vez que se aumente 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 salina normal. 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 cardíaca con presión arterial normal o baja, puede producirse un descenso adicional de la presión arterial sistémica con fosinopril. 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 de fosinopril o suspensión del tratamiento.

Estenosis de las válvulas aórtica y mitral/miocardiopatía hipertrófica

Al igual que otros inhibidores del ECA, fosinopril 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

Ver secciones 4.2 y 4.3.

Como consecuencia de la inhibición de fosinopril sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, pueden aparecer cambios en la función renal en individuos susceptibles.

En pacientes con insuficiencia cardíaca, 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 tiene un riesgo especialmente alto 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.

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 se administró concomitantemente con un diurético. El riesgo de esto es mayor en pacientes con alteración renal preexistente. Puede requerirse la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento con el diurético y/o el fosinopril.

Pacientes con trasplante de riñón

Debido a que no hay experiencia en el uso de fosinopril en pacientes que se han sometido recientemente un trasplante de riñón, no se recomienda la administración de fosinopril en este grupo de pacientes.

Hipersensibilidad/Angioedema

Angioedema de cabeza y cuello

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. Esto puede aparecer en cualquier momento del tratamiento. En estos casos, deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento con fosinopril y establecerse un tratamiento y una vigilancia adecuados hasta asegurar la

resolución completa de los síntomas. 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. Sin embargo, en 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 aérea 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.

Al igual que con otros inhibidores de ECA, el efecto antihipertensivo de fosinopril puede ser menor en pacientes de raza negra que en el resto, posiblemente debido a la alta incidencia de personas con un nivel bajo de renina en la población hipertensa de raza negra.

El uso concomitante de IECA con sacubitril/valsartán está contraindicado debido al riesgo elevado de sufrir angioedema. El tratamiento con sacubitril/valsartán no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de fosinopril. El tratamiento con fosinopril no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán (ver las secciones 4.3 y 4.5).

El uso concomitante de IECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (por ejemplo, hinchazón de las vías respiratorias o la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria) (ver sección 4.5). Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina en un paciente que ya esté tomando un IECA.

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 un inhibidor del ECA (ver sección 4.3.).

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 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 diálisis de alto flujo/exposición a membranas de aferésis de lipoproteínas

Se han comunicado reacciones anafilactoides en pacientes hemodializados con membranas de diálisis de alto flujo mientras están en tratamiento con un inhibidor de la ECA. En raras ocasiones, los pacientes que reciben inhibidores del ECA durante la aferésis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con absorción de

sulfato de dextrano han sufrido reacciones anafilactoides peligrosas para la vida. En estos pacientes, se debe considerar el uso de un tipo diferente de membrana de diálisis o de un tratamiento diferente. Estas reacciones anafilácticas se evitaron suspendiendo temporalmente el tratamiento inhibitor del ECA antes de cada aféresis.

Reacciones anafilactoides durante la desensibilización

Los pacientes que reciben inhibidores del ECA durante tratamiento de desensibilización (por ejemplo, veneno de himenópteros) han presentado reacciones anafilactoides. 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. Por tanto, se debe tener precaución en pacientes tratados con inhibidores de la ECA sometidos a dichos procesos de desensibilización.

Insuficiencia hepática

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

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.

Neutropenia/Agranulocitosis

Se han comunicado neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia, anemia y depresión de la médula ósea en pacientes que reciben inhibidores del ECA. Éstos ocurren con más frecuencia en pacientes con insuficiencia renal, especialmente si también tienen una enfermedad colágeno-vascular como lupus eritematoso sistémico o esclerodermia. 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 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.

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 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.

Potasio en sangre Los IECA pueden causar hiperpotasemia porque inhiben la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser significativo en pacientes con función renal normal. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal y/o en pacientes que toman suplementos de potasio (incluidos los sustitutos de la sal), diuréticos ahorradores de potasio, trimetoprim o cotrimoxazol, también conocido como trimetoprim/sulfametoxazol y en especial antagonistas de la aldosterona o bloqueadores del receptor de la angiotensina, se puede dar hiperpotasemia.

Los diuréticos ahorradores de potasio y los bloqueadores de los receptores de angiotensina se deben usar con precaución en pacientes que reciben IECA, y se debe controlar la función renal y el potasio en sangre (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.).

Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con inhibidores de la ECA durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con inhibidores de la ECA, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los inhibidores de la ECA, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.4).

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.

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.

Hidroclorotiazida

Insuficiencia renal

En pacientes con enfermedad renal, las tiazidas pueden acelerar la azotemia. En pacientes con insuficiencia renal, puede causar un efecto acumulativo de los medicamentos. Si se observa insuficiencia renal progresiva, caracterizada por un aumento de nitrógeno no proteínico, es necesario efectuar una cuidadosa evaluación del tratamiento, y deberá considerarse la interrupción del tratamiento diurético (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática

Las tiazidas deberán utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o alteración hepática progresiva, puesto que pequeñas alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico pueden precipitar un coma hepático (ver sección 4.3).

Alteraciones metabólicas y efectos endocrinos

El tratamiento con tiazidas puede empeorar la tolerancia a glucosa. En diabetes, puede ser necesario ajustar la dosis de insulina o hipoglucémicos orales. La diabetes mellitus latente puede manifestarse durante el tratamiento con tiazidas.

El tratamiento con diuréticos tiazídicos se asocia con aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos. En algunos pacientes tratados con diuréticos tiazídicos se puede producir hiperuricemia, o desarrollar gota.

Desequilibrio del balance electrolítico

Como en cualquier paciente que reciba tratamiento con diuréticos, es aconsejable determinar periódicamente los electrolitos séricos a intervalos regulares.

Las tiazidas, incluyendo la hidroclorotiazida, pueden causar desequilibrio electrolítico o de fluidos (hipocalemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Los pacientes deben controlarse periódicamente para detectar signos o síntomas clínicos del posible desequilibrio hidroelectrolítico. Los síntomas asociados a desequilibrio electrolítico o de fluidos son sequedad de boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, inquietud, dolores musculares o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales (como náuseas y vómitos).

Aunque se ha descrito hipocaliemia debido al uso de diuréticos tiazídicos, el uso concomitante de fosinopril puede disminuir la hipocaliemia inducida por el diurético. El efecto neto de fosinopril sódico/HCTZ puede ser elevar, reducir o no modificar el potasio sérico. El déficit de cloruros es, en general, leve y normalmente no requiere tratamiento. La probabilidad de presentar hipopotasemia es más elevada en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes con diuresis rápida, en pacientes con una ingesta inadecuada de electrolitos por vía oral y en pacientes tratados concomitantemente con corticosteroides o ACTH (ver sección 4.5).

En pacientes que sufren de edema, puede producirse hiponatremia a temperatura ambiental elevada. La deficiencia en cloruro es leve generalmente y no necesita tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio provocando un ligero aumento periódico en los niveles de calcio sérico incluso sin trastornos del metabolismo del calcio conocidos. Una marcada hipercalcemia puede ser síntoma de un hiperparatiroidismo oculto. En algunos pacientes en tratamiento prolongado con tiazidas, se han observado cambios patológicos en la glándula paratiroidea con hipercalcemia e hipofosfatemia. No se han detectado las complicaciones habituales del hiperparatiroidismo, tales como litiasis renal, resorción ósea, y úlcera péptica. Se deberá interrumpir el tratamiento con tiazidas antes de realizar las pruebas de la función paratiroidea. Se ha demostrado que las tiazidas aumentan la excreción de magnesio renal, lo que puede causar hipomagnesemia.

Reacciones de fotosensibilidad

Se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad con tiazidas (ver sección 4.8). Si la reacción de fotosensibilidad se produce durante el tratamiento, se recomienda interrumpir el tratamiento. Si se considera necesaria una nueva administración del diurético, se recomienda proteger las áreas expuestas al sol o a los rayos UVA.

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).

Sultoprida

La combinación de sultoprida y fosinopril/hidroclorotiazida, en general, no está recomendada (ver sección 4.5.)

Control del dopaje

La hidroclorotiazida presente en este medicamento puede producir un falso positivo en el control del dopaje.

Otros

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial. Se ha notificado la posibilidad de exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico.

Las tiazidas pueden potenciar la acción de otros medicamentos hipertensivos. Además, los efectos antihipertensivos de los diuréticos tiazídicos pueden aumentar en los pacientes tras una simpatectomía.

Fosinopril/ Hidroclorotiazida

Hipotensión y desequilibrio del balance electrolítico/ fluidos

Algunas veces puede aparecer hipotensión sintomática después de la primera dosis de fosinopril/hidroclorotiazida. El riesgo de hipotensión en pacientes hipertensos es superior en presencia de desequilibrio electrolítico o de fluidos, (tales como depleción de volumen, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipomagnesemia o hipocaliemia) que pueden provenir de una terapia diurética previa, dieta baja en sal, diálisis, diarrea o vómitos. En estos pacientes se deberá realizar una determinación periódica de los electrolitos séricos a intervalos adecuados.

El inicio de la terapia y el ajuste posológico en pacientes con un mayor riesgo de hipotensión sintomática deberán monitorizarse bajo estrecha supervisión médica.

Deberá prestarse especial atención cuando se administre el tratamiento a pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, ya que, una disminución excesiva de la presión arterial podría provocar un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

Si se produjese hipotensión grave, deberá colocarse al paciente en posición supina y se le deberá administrar una perfusión intravenosa de suero fisiológico salino. Una respuesta hipotensora transitoria no constituye contraindicación para la administración de dosis posteriores. Tras restaurar la presión sanguínea y volumen sanguíneo efectivos, puede ser posible volver a iniciar el tratamiento a dosis menores, o con dosis adecuadas de uno solo de los componentes.

Al igual que con otros vasodilatadores, fosinopril / hidroclorotiazida se administrará con precaución a pacientes con estenosis aórtica o miocardiopatía hipertrófica.

Insuficiencia renal

Las tiazidas son ineficaces en pacientes con valores de aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min (es decir, insuficiencia renal moderada o grave) (ver sección 4.3).

Fosinopril/ Hidroclorotiazida no debe administrarse a pacientes con un aclaramiento de creatinina de 30-80 ml/minuto hasta que el ajuste de la dosificación de sus componentes individuales haya mostrado la necesidad de las dosis presentes en el comprimido combinado.

Algunos pacientes sin aparente enfermedad renovascular preexistente han desarrollado incrementos en los niveles de urea en sangre y creatinina sérica leves y transitorios cuando se administró fosinopril concomitantemente con un diurético. Este efecto es más probable que ocurra en pacientes con insuficiencia renal preexistente. Si esto ocurriese durante el uso de fosinopril/ hidroclorotiazida, deberá interrumpirse el tratamiento. Es posible volver a iniciar el tratamiento a una dosis reducida; o bien recurrir a la monoterapia, si es adecuado.

Riesgo de hipocaliemia

La combinación de un inhibidor de la ECA con un diurético no ahorrador de potasio no excluye la posibilidad de hipocaliemia, particularmente en pacientes diabéticos o con insuficiencia renal. Debe controlarse el nivel de potasio plasmático regularmente.

Neutropenia/agranulocitosis

Si se detecta o sospecha neutropenia (neutrófilos inferiores a 1.000/mm³) debe retirarse la combinación a dosis fija de fosinopril e hidroclorotiazida.

Litio

La combinación de litio y fosinopril/hidroclorotiazida, en general, no está recomendada (ver sección 4.5.).

Población pediátrica

Fosinopril/Hidroclorotiazida no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 4.4).

Uso en pacientes de edad avanzada

Un 20% de los pacientes tratados con fosinopril/HCTZ 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.

Excipientes

Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se han descrito las siguientes interacciones entre fosinopril, otros inhibidores de la ECA o productos que contengan hidroclorotiazida.

Fosinopril

Combinaciones no recomendadas

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio

Aunque el potasio en sangre, en general permanece dentro de los límites normales, se puede producir hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con este medicamento. Los diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de sal que contienen potasio pueden dar lugar a aumentos significativos en el potasio en sangre. Además, se debe tener cuidado cuando este medicamento se administra de forma conjunta con otros medicamentos que aumentan el potasio en sangre, como trimetoprim y cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), ya que se sabe que trimetoprim actúa como diurético ahorrador de potasio como amilorida. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de este medicamento con los medicamentos mencionados anteriormente. Si el uso concomitante estuviese indicado, se utilizarán con precaución y con un control frecuente del potasio en sangre.

Combinaciones que requieren precauciones de uso

Diuréticos

Cuando se añade un diurético al tratamiento de un paciente tomando fosinopril, el efecto antihipertensivo es normalmente aditivo.

Los pacientes en tratamiento con diuréticos y especialmente aquellos que han comenzado el tratamiento diurético recientemente, puede experimentar ocasionalmente una disminución excesiva de la presión sanguínea cuando se añade fosinopril. Puede minimizarse la posibilidad de hipotensión sintomática con fosinopril iniciando el tratamiento combinado y mediante el ajuste de la dosis bajo estricta supervisión médica (ver sección 4.4).

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.

Combinaciones a tener en cuenta

Agentes bloqueantes alfa

El uso concomitante de agentes bloqueantes alfa puede incrementar los efectos antihipertensivos de captopril e incrementar el riesgo de hipotensión ortostática.

Otros medicamentos antihipertensivos

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

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema reninaangiotensina-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).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) incluyendo el ácido acetilsalicílico > 300 mg/día

La administración crónica de AINEs puede reducir los efectos antihipertensivos de un inhibidor ACE.

AINEs e inhibidores de la ECA ejercen un efecto aditivo sobre el aumento de potasio sérico y puede dar lugar a un deterioro de la función renal. Estos efectos suelen ser reversibles. Raramente se produce insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes que tienen la función renal comprometida como ancianos o deshidratados.

Ciclosporina

Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de IECA con ciclosporina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

Heparina

Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de IECA con heparina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

Oro

Se han notificado más frecuentemente en pacientes tratados con inhibidores de la ECA reacciones nitroides tras la administración de oro de forma inyectable (síntomas de vasodilatación que incluyen sofocos, náuseas, mareos e hipotensión los cuales pueden ser muy graves).

Simpaticomiméticos

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

Ácido acetilsalicílico, trombolíticos, beta bloqueantes, nitratos

Fosinopril sódico puede utilizarse concomitantemente con ácido acetilsalicílico (a dosis cardiológicas), trombolíticos, beta bloqueantes y/o nitratos.

Inmunosupresores, citostáticos, corticosteroides sistémicos o procainamida, alopurinol

Se debe evitar la combinación de fosinopril con medicamentos inmunosupresores y/o medicamentos que puedan causar leucopenia.

Alcohol

El alcohol potencia el efecto hipotensor de fosinopril.

Antiácidos

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

Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema

El uso concomitante de IECA con sacubitril/valsartán está contraindicado, ya que aumenta el riesgo de angioedema (ver las secciones 4.3 y 4.4).

El uso concomitante de IECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

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). Otros kits, que utilizan el método del tubo recubierto con anticuerpos, pueden usarse en su lugar.

Se recomienda suspender el tratamiento con fosinopril unos días antes de la realización de pruebas para valorar la función paratiroidea.

Hidroclorotiazida

Combinaciones que requieren precauciones de uso

Agentes asociados con torsades de pointes (antiarrítmicos de clase IA (quinidina, hidroquinidina, disopiramida), antiarrítmicos de clase III (amiodarona, dofetilida, ibutilida, sotalol), algunos neurolépticos (clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina), benzamidas (amisulpirida, sulpirida, sultoprida, tiaprida), butirofenonas (droperidol, haloperidol), otros neurolépticos (pimozida), otras sustancias como bepridil, cisaprida, difemanil, eritromicina iv, halofantrina, mizolastina, moxifloxacino, pentamidina, esparfloxacino, vincamina iv, metadona...).

Debido al riesgo de hipocaliemia, se debe actuar con precaución al administrar hidroclorotiazida concomitantemente con fármacos asociados a torsades de pointes (por ejemplo, algunos antipsicóticos y otros fármacos que se sabe inducen torsades de pointes).

Otros agentes hipopotasémicos; Anfotericina B (parenteral), carbenoxolona, corticosteroides, corticotropina (ACTH) o laxantes estimulantes.

La hidroclorotiazida puede producir alteraciones del balance electrolítico, especialmente hipocaliemia.

Glicósidos digitálicos

La hipocaliemia inducida por el tratamiento con tiazidas puede aumentar el riesgo de intoxicación digitálica.

Metformina

Puede producirse acidosis láctica inducida por metformina por una posible insuficiencia renal funcional inducida por diuréticos, especialmente diuréticos de asa. No se debe utilizar metformina cuando los niveles de creatinina exceden de 15 mg/l (135 micromol/l) en hombres y 12 mg/l (110 micromol/l) en mujeres.

Medios de contraste yodados

Aumentan el riesgo de fallo renal agudo, en particular cuando se utilizan altas dosis de medios de contraste yodados en pacientes deshidratados como una consecuencia del uso de diuréticos.

Carbamazepina

Riesgo de hiponatremia sintomática. Se necesita monitorización clínica y biológica.

Combinaciones a tener en cuenta

Alcohol, barbitúricos o narcóticos

Pueden potenciar la hipotensión ortostática inducida por los diuréticos tiazídicos.

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 en los pacientes en tratamiento con fosinopril sódico/HCTZ 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.

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 sulfinpirazona.

Sales de calcio

Pueden aumentarse los niveles séricos de calcio debido a una disminución de la excreción cuando se administran de forma concomitante con diuréticos tiazídicos. Si la administración de calcio está indicada, debe realizarse un seguimiento de los niveles séricos de calcio y, según éstos, ajustar su dosificación.

Resina de colestiramina y colestipol

Pueden reducir o retrasar la absorción de hidroclorotiazida. Por tanto, las sulfonamidas diuréticas deben tomarse al menos 1 hora antes, o 4-6 horas después de estos medicamentos.

Relajantes del músculo esquelético no despolarizantes (por ejemplo tubocurarina)

Posible aumento de la capacidad de respuesta al relajante muscular.

Otros agentes antihipertensivos

El componente tiazídico de fosinopril sódico/HCTZ pueden potenciar las acciones de otros medicamentos antihipertensivos, especialmente los medicamentos 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.

Fosinopril/ Hidroclorotiazida

Combinaciones no recomendadas

Litio

Durante la administración concomitante de litio con inhibidores del ECA se han comunicado aumentos reversibles en las concentraciones séricas de litio y toxicidad. La utilización simultánea de diuréticos tiazídicos puede aumentar el riesgo de toxicidad del litio y potenciar la ya aumentada toxicidad del litio con los inhibidores del ECA. No se recomienda la utilización de fosinopril con litio, pero si se considera necesaria esta combinación deberá controlarse el litio sérico cuidadosamente (ver sección 4.4.).

Combinaciones que requieren precauciones de uso

Medicamentos antiinflamatorios no esteroídicos (AINEs) incluyendo 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 originar un deterioro de la función renal. Estos efectos son normalmente reversibles.

Se han observado casos raros de fallo renal agudo, especialmente en pacientes con función renal comprometida, como pacientes de edad avanzada o pacientes deshidratados.

Baclofeno

Incremento del efecto antihipertensivo.

Trimetoprim

La administración concomitante de inhibidores del ECA y tiazidas con trimetoprim aumenta el riesgo de hipercaliemia.

Combinaciones a tener en cuenta

Amifostina

Incremento del efecto antihipertensivo

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.).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Inhibidores de la ECA

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

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con un inhibidor de la ECA, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los inhibidores de la ECA y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a un inhibidor de la ECA durante el segundo y tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasiemia) (ver sección 5.3.). Si se produce una exposición a un inhibidor de la ECA a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo. Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con inhibidores de la ECA deberán ser cuidadosamente monitorizadas por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Hidroclorotiazida

Existe experiencia limitada sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales no son suficientes.

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Basándose en su mecanismo de acción farmacológico, su uso durante el segundo y tercer trimestre de embarazo puede comprometer la perfusión fetoplacentaria y puede producir efectos sobre el feto y neonato como ictericia, alteración del equilibrio de electrolitos y trombocitopenia.

No deberá utilizarse la hidroclorotiazida para edema gestacional, hipertensión gestacional o preeclampsia debido al riesgo de disminución del volumen plasmático e hipoperfusión placentaria sin efecto beneficioso sobre la evolución de la enfermedad.

No deberá utilizarse la hidroclorotiazida para tratar la hipertensión esencial en mujeres embarazadas excepto en raras situaciones donde no puede utilizarse otro tratamiento.

Lactancia

Fosinopril

Debido a que hay muy poca información disponible relacionada con el uso de Fosinopril durante la lactancia, no se recomienda su uso y son preferibles tratamientos alternativos con mejores perfiles de seguridad establecidos durante la lactancia, especialmente durante la lactancia en las primeras semanas después del parto o en niños prematuros.

Hidroclorotiazida

Hidroclorotiazida se excreta en leche materna en pequeñas cantidades. Las tiazidas en altas dosis causando diuresis intensa, pueden inhibir la producción de leche. No está recomendado el uso de Fosinopril/Hidroclorotiazida Teva durante la lactancia. Si Fosinopril/Hidroclorotiazida Teva es utilizado durante la lactancia, la dosis debe mantenerse lo más baja posible.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Aunque no es de esperar que fosinopril/ HCTZ 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

La frecuencia de reacciones adversas descrita a continuación está definida usando la siguiente convención:

Muy frecuentes	≥1/10
Frecuentes	≥1/100, <1/10
Poco frecuentes	≥1/1.000, <1/100
Raras	≥1/10.000, <1/1.000
Muy raras	<1/10.000
No conocida	no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Fosinopril

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Infecciones del tracto respiratorio superior

No conocida: Faringitis

Trastornos de la sangre y sistema linfático

Poco frecuentes: Reducción transitoria de la hemoglobina, disminución del hematocrito.

Raras: Anemia transitoria, eosinofilia, leucopenia, linfadenopatía, neutropenia, trombocitopenia.

Muy raras: Agranulocitosis.

No conocida: Anemia (incluyendo anemia aplásica y anemia hemolítica)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Disminución del apetito, gota, hipercalcemia.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: Depresión, confusión.

No conocida: Trastornos en la libido

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Mareo, cefalea.

Poco frecuentes: Infarto cerebral, parestesia, somnolencia, apoplejía, síncope, temblor, trastornos del sueño.

Raras: Disfasia, alteraciones de la memoria, desorientación.

No conocida: Hipoestesia

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, ataque isquémico transitorio.

Raros: Rubor, hemorragia, enfermedad vascular periférica.

No conocida: Vasculitis necrotizante

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Tos.

Poco frecuentes: Disnea, rinitis, sinusitis, traqueobronquitis.

Raros: Broncoespasmo, epistaxis, laringitis/ronquera, neumonía, congestión pulmonar.

No conocida: Edema pulmonar

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, vómitos, diarrea.

Poco frecuentes: Estreñimiento, sequedad de boca, flatulencia, alteraciones del gusto.

Raros: Lesiones orales, pancreatitis, inflamación de la lengua, distensión abdominal, disfagia.

Muy raras: Angioedema intestinal, (sub) íleo.

No conocida: Dolor abdominal, dispepsia, gastritis, esofagitis

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.

No conocida: Síndrome de Stevens-Johnson

Se ha comunicado un complejo sintomático que puede incluir uno o más de los siguientes síntomas:

fiebre, vasculitis, mialgia, artralgia/artritis, anticuerpos antinucleares (ANA) positivos, velocidad de sedimentación de glóbulos rojos (ESR) elevado, eosinofilia y leucocitosis, rash, fotosensibilidad u otras manifestaciones dermatológicas.

Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Dolor musculoesquelético
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 cardíaco), debilidad, fatiga.
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, hipercalcemia.
Raras: Ligero incremento en la hemoglobina, hiponatremia.
No conocida: Niveles anormales en sangre de calcio y magnesio

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

Hidroclorotiazida

La frecuencia de todas las reacciones adversas enumeradas a continuación es: No conocida.

Infecciones e infestaciones

Sialadenitis

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)

Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Leucopenia, neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, depresión de la médula ósea.

Trastornos de metabolismo y de la alimentación

Anorexia, hiperglucemia, glucosuria, hiperuricemia, desequilibrio electrolítico (incluye hiponatremia e hipocaliemia), aumento en colesterol y triglicéridos, hipopotasemia, alcalosis hipoclorémica.

Trastornos psiquiátricos

Inquietud, depresión, alteración del sueño.

Trastornos del sistema nervioso

Pérdida de apetito, parestesia, ausencias.

Trastornos oculares

Xantopsia, visión borrosa transitoria.

Trastornos del oído y del laberinto

Vértigo.

Trastornos cardiacos

Hipotensión postural, arritmias cardíacas

Trastornos vasculares

Angitis necrotizante (vasculitis, vasculitis cutánea).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Distress respiratorio (incluyen neumonitis y edema pulmonar).

Trastornos gastrointestinales

Irritación gástrica, diarrea, estreñimiento, pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Ictericia (ictericia colestásica intrahepática).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacciones de fotosensibilidad, rash, reacciones relacionadas con el lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo, urticaria, reacciones anafilácticas, necrolisis epidérmica tóxica, púrpura.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseo

Espasmo muscular.

Trastornos renales y urinarios

Disfunción renal, nefritis intersticial, frecuencia urinaria anormal, disuria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Fiebre, debilidad.

Descripción de determinadas reacciones adversas

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 acerca del tratamiento de una sobredosis con fosinopril/hidroclorotiazida. El tratamiento es sintomático y de soporte. La administración del medicamento debe interrumpirse inmediatamente y el paciente debe mantenerse en estrecha observación. Las medidas terapéuticas dependen de la naturaleza y gravedad de los síntomas.

Deberán tomarse medidas para prevenir la absorción y acelerar la eliminación. Las medidas recomendadas incluyen carbón activado, inducción al vómito y/o la realización de un lavado gástrico si la ingestión del medicamento es reciente, mientras que la deshidratación, desequilibrio electrolítico e hipotensión debe tratarse de manera habitual.

Fosinopril

Existen datos limitados de sobredosis en humanos. Los síntomas asociados a sobredosis de los inhibidores del ECA son 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 solución salina normal. Si se produce hipotensión, se colocará al paciente en posición supina. Si estuviera disponible, tratamiento con angiotensina II, puede considerarse catecolaminas en infusión y/o intravenosa. Si la sobredosis ha ocurrido recientemente, hay que tomar medidas para eliminar fosinopril (por ejemplo, emesis, lavado gástrico, administración de carbón activado y sulfato sódico). Fosinopril puede ser retirado de la circulación corporal mediante hemodiálisis (ver sección 4.4). En el caso de bradicardia resistente al tratamiento se recomienda emplear un marcapasos. Se deberán monitorizar frecuentemente los signos vitales, los electrolitos séricos y las concentraciones de creatinina sérica.

Hidroclorotiazida

Los síntomas objetivos y subjetivos que se producen más frecuentemente son los causados por la depleción de electrolitos (hipocaliemia, hipocloremia, hiponatremia) y deshidratación originada por la diuresis excesiva. Si se han administrado también digitálicos, la hipocaliemia puede acentuar las arritmias cardíacas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la ECA y diuréticos.

Código ATC: C09BA09

Fosinopril es el 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 inhibidor activo del ECA. Fosinopril es el primer representante de un nuevo grupo de inhibidores de la ECA. Contiene un grupo fosfinil capaz de unirse al sitio activo de la enzima convertidora de angiotensina. La inhibición de la ECA por fosinopril conduce a una reducción en plasma de angiotensina II, lo que produce vasodilatación y reduce la secreción de aldosterona.

La inhibición de la ECA afecta también a la degradación bradiquinina, un péptido de potente efecto vasodilatador, que puede contribuir al efecto terapéutico.

Se desconoce el mecanismo del efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos. Los diuréticos tiazídicos se centran en el mecanismo de reabsorción de electrolitos en el túbulo renal, lo que incrementa la excreción de sodio y cloruro en cantidades aproximadamente equivalentes. La natriuresis provoca una excreción secundaria de potasio y bicarbonato. Hidroclorotiazida incrementa la actividad de la renina plasmática, aumenta la secreción de aldosterona, y disminuye el potasio plasmático. La administración concomitante de fosinopril contrarresta esta pérdida de potasio.

El efecto antihipertensivo de fosinopril e hidroclorotiazida es aproximadamente aditivo. El pico en el efecto antihipertensivo de fosinopril se alcanza a las 2-6 horas de la ingestión y permanece durante 24 horas.

Con hidroclorotiazida, el efecto diurético aparece en las 2 primeras horas, alcanza el pico a las 4 horas y permanece aproximadamente de 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 (≥ 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

La administración concomitante de fosinopril e hidroclorotiazida tiene pocos o ningún efecto en los parámetros farmacocinéticos de las sustancias por separado.

Fosinopril se absorbe lentamente tras administración oral. El principal lugar de absorción de fosinopril es el intestino delgado proximal (duodeno/yeyuno). La absorción absoluta media es de 36% de una dosis oral. La presencia de alimento en el tracto gastrointestinal reduce la biodisponibilidad aproximadamente al 20%. El efecto de esta ligera disminución de la eficacia clínica no se ha investigado. Fosinopril se hidroliza rápida y completamente a fosinoprilato activo en voluntarios sanos. Esta bioconversión se realiza probablemente en la mucosa gastrointestinal y en el hígado.

El t_{max} de fosinoprilato es aproximadamente 3 horas y es independiente de la dosis. La C_{max} y los valores de la AUC después de una administración oral única y múltiple es directamente proporcional a la dosis administrada de fosinopril.

Fosinoprilato se une altamente a las proteínas (> 95%), pero se une sólo débilmente a los componentes celulares de la sangre. Fosinoprilato tiene un volumen relativamente pequeño de distribución.

Después de una dosis oral de fosinopril marcado radioactivamente en voluntarios sanos, el 75% de radioactividad estuvo presente en plasma como fosinoprilato, 20-30% como glucurónido conjugado de

fosinoprilato y 1-5% como el metabolito p-hidroxi de fosinoprilato. Después de una dosis oral de fosinopril marcado radioactivamente, aproximadamente el 16 % de la dosis administrada se excretó en orina y el 78 % en las heces (85% como fosinoprilato y el resto como derivado p-hidroxi de fosinoprilato). El sesenta y cinco por ciento del fármaco excretado en orina se excreta como fosinoprilato, el 15 % como el glucurónido conjugado y aproximadamente el 20 % como metabolito p-hidroxi. Debido a que el fosinoprilato no se bioconvierte tras administración intravenosa, el fosinopril puede, de hecho, servir como sustrato para los metabolitos glucurónido y p-hidroxi.

En ratas, el metabolito p-hidroxi de fosinoprilato es tan altamente eficaz como un inhibidor de la ECA como lo es el fosinoprilato por sí mismo. El derivado glucurónido no tiene actividad.

La vida media terminal de fosinoprilato después de una dosis intravenosa en voluntarios sanos es aproximadamente de 12 horas. La vida media de fosinoprilato fue 11,5 horas en estudios acumulativos en pacientes hipertensos con funciones renal y hepática normal que recibieron dosis repetidas de fosinopril.

Después de la administración i.v., la eliminación se divide equitativamente entre hígado y riñón.

Fosinoprilato es débilmente dializable. El aclaramiento de fosinoprilato por hemodialisis y dialisis peritoneal fue una media del 2% y 7% del aclaramiento de urea respectivamente.

La hidroclorotiazida se absorbe rápidamente, siendo la absorción del 50-80% de una dosis administrada por vía oral. Sin embargo, las variaciones en la absorción que resultan de la administración en ayunas o con alimentos tiene una importancia clínica menor. La absorción de hidroclorotiazida se incrementa por sustancias que reducen la motilidad gastrointestinal.

El t_{max} después de la administración oral de hidroclorotiazida es 1-2.5 horas. En el campo terapéutico, la biodisponibilidad y la t_{max} son proporcionales a la dosis. La farmacocinética no cambia tras la administración continuada.

El volumen aparente de distribución es 3.6-7.8 l/kg y la unión a proteínas plasmáticas es del 68%. La sustancia se acumula en eritrocitos (aproximadamente 1.6-1.8 veces el nivel plasmático).

La hidroclorotiazida atraviesa fácilmente la placenta humana y se alcanzan los mismos niveles que en la sangre materna. Hidroclorotiazida se excreta en la leche materna.

La hidroclorotiazida no se metaboliza y se excreta rápidamente por los riñones. La vida media plasmática de hidroclorotiazida es de 5 a 15 horas.

Un total de 60-80% de una dosis oral se excreta en la orina tras administración oral, el 95% como hidroclorotiazida inalterada y aproximadamente el 4% como 2-amino-4-cloro-mbencenodisulfonamida. Hasta el 24% de una dosis administrada vía oral puede encontrarse en las heces. La excreción por la bilis es insignificante.

La concentración del estado de equilibrio en pacientes ancianos se incrementa en comparación con pacientes jóvenes y el aclaramiento sistémico se reduce significativamente.

Insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina $< 80 \text{ ml/min/1.73m}^2$):

Fosinopril: Absorción, biodisponibilidad, unión a proteínas y biotransformación/metabolismo de fosinoprilato no se alteran de manera significativa por el daño en la función renal.

El aclaramiento total de fosinoprilato en pacientes con daño en la función renal es aproximadamente un 50% más lenta que en pacientes con función renal normal. Debido a que la excreción hepatobiliar se compensa parcialmente por la excreción reducida via renal, el aclaramiento total de fosinoprilato no difiere de forma significativa entre pacientes con insuficiencia renal media a grave (aclaramiento de creatinina 10 a $80 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) y pacientes con insuficiencia renal terminal (aclaramiento de creatinina $< 10 \text{ ml/min/1.73 m}^2$).

Hidroclorotiazida: la velocidad de excreción urinaria se reduce y tiene lugar un incremento en la t_{max} y C_{max} en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 30-70 ml/min. Se duplica el promedio de la vida media. La vida media de eliminación de hidroclorotiazida se extiende a 21 horas en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min/1.73 m²).

Insuficiencia hepática (cirrosis biliar o alcohólica):

Fosinopril: el AUC de fosinoprilato puede duplicarse en pacientes con insuficiencia hepática grave.

No se produce acumulación en este grupo de pacientes en comparación con pacientes con función hepática normal. El grado de hidrólisis no se ve reducida significativamente, pero la velocidad de hidrólisis se retarda significativamente, en pacientes con insuficiencia hepática. El aclaramiento corporal total aparente de fosinoprilato es aproximadamente la mitad que en los pacientes con una función hepática normal.

Hidroclorotiazida: las enfermedades hepáticas no tienen efecto normalmente en la cinética de hidroclorotiazida.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran un aumento de riesgo para los humanos según los estudios convencionales de farmacología general, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Estudios en animales han mostrado que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina tiene un efecto adverso en el desarrollo fetal tardío, lo que resulta en muerte fetal y defectos congénitos de, en particular, el cráneo. Se ha notificado también fetotoxicidad, retraso en el crecimiento intrauterino y ductus arterioso persistente. 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 (ver sección 4.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa

Crospovidona (tipo A)

Povidona (PVP K-30)

Celulosa microcristalina (E460)

Laurilsulfato sódico

Oxido de hierro amarillo (E172).

Oxido de hierro rojo (E172).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de aluminio/aluminio:

Tamaños: 14, 20, **28**, 30, 50, 90 y 100 comprimidos.

Envase clínico de 50 comprimidos en UDP (envase unidosis), y 200 comprimidos (20x10).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.

C/ Anabel Segura 11, Edificio Albatros B, 1ª planta.

28108 Alcobendas. Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

68770

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

Mayo de 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2019