

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido contiene 238,776 mg de lactosa anhidra.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos de color melocotón, redondos, biconvexos, sin recubrir, marcados con “C 85” por una cara y una ranura profunda en la otra cara.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial.

Fosinopril/Hidroclorotiazida 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

Posología

La combinación a dosis fija no es adecuada para el tratamiento inicial.

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

Adultos

La dosis habitual es de un comprimido administrado una vez al día.

Poblaciones especiales

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 está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) (ver secciones 4.3 y 4.4).

Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada no es necesario ajustar la dosis inicial. Fosinopril/Hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.3 y 4.4).

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario el ajuste de la dosis habitual.

Población pediátrica:

Fosinopril/Hidroclorotiazida no está recomendado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años 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 a fosinopril, a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (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 trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- El uso concomitante de fosinopril/hidroclorotiazida 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).

Hidroclorotiazida

- Hipersensibilidad a hidroclorotiazida o a cualquier derivado de la sulfonamida.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).
- Insuficiencia hepática grave/encefalopatía hepática.

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 sección 4.5 y sección 4.8). En pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión sintomática. El riesgo es más probable en aquellos pacientes con grados más graves de insuficiencia cardíaca, reflejado por el empleo de dosis altas de diuréticos del asa, hiponatremia o alteración de la función renal. Los pacientes con riesgo alto de hipotensión sintomática deben ser monitorizados de forma minuciosa en el inicio del tratamiento y en el ajuste de la dosis. Consideraciones similares son aplicables a pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, en quienes una disminución excesiva de la presión arterial, podría ocasionar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si aparece hipotensión, debe colocarse al paciente en posición supina y, si fuera necesario, administrar una perfusión intravenosa de una solución salina normal. Una respuesta hipotensora transitoria no es una contraindicación para la administración de dosis posteriores, que habitualmente pueden administrarse sin dificultad una vez que la presión arterial aumenta tras la expansión del volumen.

En algunos pacientes con insuficiencia cardiaca con presión arterial normal o baja, puede producirse un descenso adicional de la presión arterial sistémica con fosinopril. 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 de la ECA, fosinopril debe administrarse con precaución en pacientes con estenosis de la válvula 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.

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

En algunos pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o de la arteria en un riñón único, que han sido tratados con inhibidores de la 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 un cuidadoso ajuste de la dosis. Debido a que el tratamiento con diuréticos puede ser un factor contribuyente a lo anteriormente mencionado, se debe 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. Este riesgo es mayor en pacientes con alteración renovascular 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

Uso concomitante de inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Los pacientes que toman tratamiento concomitante con inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimus, everolimus, 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).

Raramente se ha notificado angioedema en la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, incluyendo fosinopril. Esto puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento. En estos casos, debe 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.

Muy raramente se han notificado fallecimientos por angioedema asociado a edema laríngeo o de la lengua. Sin embargo, los pacientes con afectación de la lengua, glotis o laringe son propensos a sufrir obstrucción de la vía respiratoria, sobre todo los que tienen antecedentes de cirugía de las vías respiratorias. En estos casos, debe administrarse tratamiento de emergencia inmediatamente (este tratamiento puede consistir en la

administración de adrenalina y/o el mantenimiento de las vías áreas abiertas). El paciente debe permanecer bajo vigilancia médica estrecha hasta la resolución completa y mantenida de los síntomas. Los inhibidores de la enzima convertidora 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 la 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.

En pacientes con un historial de angioedema no relacionado con la administración de un inhibidor de la ECA, puede aumentar el riesgo de desarrollar angioedema cuando son tratados con un inhibidor de la ECA (ver sección 4.3.).

Reacciones anafilactoides en pacientes en hemodiálisis

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

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

Raramente, los pacientes que reciben inhibidores de la ECA durante la aféresis de LDL con sulfato de dextrano han sufrido reacciones anafilactoides peligrosas para la vida. Estas reacciones se evitan suspendiendo temporalmente el tratamiento con el inhibidor de la ECA antes de cada aféresis.

Desensibilización

Pacientes que han recibido inhibidores de la ECA durante el tratamiento de desensibilización (por ejemplo, veneno de himenópteros) han presentado reacciones anafilactoides. En los mismos pacientes, esas reacciones se evitaron cuando los inhibidores de la ECA se suspendieron temporalmente, pero reaparecieron con una re-exposición inadvertida al medicamento.

Insuficiencia hepática

Muy raramente, los inhibidores de la ECA se han asociado con un síndrome que comienza con ictericia colestásica y progresa a necrosis fulminante, y (a veces) la muerte. Se desconoce el mecanismo de este síndrome. Los pacientes en tratamiento con fosinopril sódico que desarrollen ictericia o elevaciones importantes de las enzimas hepáticas deben interrumpir el tratamiento con fosinopril y recibir el seguimiento médico adecuado.

Neutropenia/Agranulocitosis

Se han notificado neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes en tratamiento con inhibidores de la ECA. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones, la neutropenia aparece raramente. La neutropenia y agranulocitosis son reversibles tras la interrupción del tratamiento con el inhibidor de la ECA. Fosinopril debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con enfermedades vasculares del colágeno, pacientes con tratamiento inmunosupresor, tratamiento con alopurinol o procainamida, o una combinación de estos factores, sobre todo, si hay insuficiencia renal pre-existente. Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones graves, que en pocos casos no respondieron al tratamiento antibiótico intensivo. Si se utiliza fosinopril en estos pacientes, se aconseja realizar una monitorización periódica del recuento de glóbulos blancos y debe indicarse a los pacientes que notifiquen cualquier signo de infección.

Tos

Se ha notificado tos con el uso de inhibidores de la ECA. Característicamente, la tos es improductiva, persistente y cesa después de suspender el tratamiento. La tos inducida por los inhibidores de la ECA debe 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.

Hiperpotasemia

Se han observado elevaciones del potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo fosinopril. Los pacientes con riesgo de desarrollar hiperpotasemia son aquellos con insuficiencia renal o diabetes mellitus, los que utilizan simultáneamente diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de sal que contienen potasio, así como aquellos pacientes que toman otros medicamentos asociados a aumentos de potasio sérico (por ejemplo, heparina y cotrimoxazol, llamado también trimetoprima/sulfametoxazol). Si se considera necesaria la utilización simultánea de los medicamentos antes mencionados, se recomienda una monitorización regular del potasio sérico (ver sección 4.5).

Pacientes diabéticos

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

Embarazo

No debe iniciarse el tratamiento con inhibidores de la ECA durante el embarazo. A menos que la continuación del tratamiento con un inhibidor de la ECA se considere esencial, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas, deben cambiarse a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se confirme un embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA, y, si fuera adecuado, iniciarse un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

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 aparición de 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 proteico, es necesario efectuar una cuidadosa evaluación del tratamiento, y considerar la interrupción del tratamiento diurético (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática

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

Efectos metabólicos y endocrinos

El tratamiento con tiazidas puede reducir la tolerancia a glucosa. En diabéticos puede ser necesario ajustar la dosis de insulina o hipoglucemiantes 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 adecuados.

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden causar desequilibrio hidroelectrolítico (hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Las señales de advertencia de desequilibrio hidroelectrolítico son sequedad de boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, mialgia o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales (como náuseas y vómitos).

Aunque se ha descrito hipopotasemia debido al uso de diuréticos tiazídicos, el uso concomitante de fosinopril puede ayudar a disminuir la hipopotasemia inducida por el diurético. 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 y en pacientes tratados concomitantemente con corticosteroides o ACTH (ver sección 4.5).

En climas cálidos puede producirse hiponatremia en pacientes que sufren de edema. La deficiencia en cloruro generalmente es leve y no necesita tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio provocando de forma intermitente un ligero aumento en los niveles de calcio sérico incluso en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una marcada hipercalcemia puede ser síntoma de un hiperparatiroidismo latente. Se debe interrumpir el tratamiento con tiazidas antes de realizar las pruebas de la función paratiroidea. Se ha demostrado que las tiazidas aumentan la excreción renal de magnesio, lo que puede causar hipomagnesemia.

Reacciones de fotosensibilidad

Se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad con diuréticos tiazídicos (ver sección 4.8). Se recomienda interrumpir el tratamiento si aparecen reacciones de fotosensibilidad durante el mismo. Si se considera necesaria una readministración del diurético, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA.

Sultoprida

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

Uso en deportistas

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene hidroclorotiazida, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de 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.

Fosinopril/Hidroclorotiazida

Hipotensión y alteraciones en el equilibrio de electrolitos/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 hipopotasemia) que pueden surgir como resultado de un tratamiento con diuréticos, dieta baja en sal o diálisis, o en casos de diarrea o vómitos concurrentes. En estos pacientes se debe realizar una determinación de los electrolitos séricos a intervalos adecuados.

El inicio del tratamiento y el ajuste de la dosis debe realizarse bajo estricta supervisión médica en pacientes con un mayor riesgo de hipotensión sintomática.

Debe 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 un 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. 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 hipopotasemia

La combinación de un inhibidor de la ECA con un diurético no ahorrador de potasio no excluye la posibilidad de hipopotasemia, 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 $1.000/\text{mm}^3$) 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.).

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).

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción 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

Suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de sal que contengan potasio, u otros medicamentos asociados con aumentos del potasio sérico (ej. heparina) (ver sección 4.4).

Aunque en estudios clínicos, el potasio sérico permanecía habitualmente en límites normales, en algunos pacientes se produjo hiperpotasemia. Los factores de riesgo para el desarrollo de hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, diabetes mellitus y el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (ej. espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio, sustitutos de sal que contengan potasio u otros medicamentos asociados a incrementos en el potasio sérico (ej. heparina). La utilización de cualquiera de estos medicamentos mencionados anteriormente, particularmente en pacientes con alteración de la función renal, puede conducir a un aumento significativo del potasio sérico.

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

Inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimus, everolimus, 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).

Combinaciones que requieren precauciones de uso

Diuréticos

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

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

Antidiabéticos

Los estudios epidemiológicos sugieren que la utilización simultánea de inhibidores de la ECA y medicamentos antidiabéticos (insulinas, hipoglucemiantes 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

α -Bloqueantes

El uso concomitante de agentes α -bloqueantes puede aumentar los efectos antihipertensivos de captopril y aumentar el riesgo de hipotensión ortostática.

Otros medicamentos antihipertensivos

El uso concomitante de estos medicamentos con otros medicamentos antihipertensivos, como β -bloqueantes, metildopa, 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 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).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluido ácido acetilsalicílico >300 mg/día

La administración crónica de AINEs puede reducir los efectos antihipertensivos de un inhibidor de la ECA. Los AINEs y los inhibidores de la ECA tienen un efecto aditivo sobre el incremento del potasio sérico y pueden ocasionar un deterioro de la función renal. Estos efectos suelen ser reversibles. Raramente puede producirse insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con la función renal comprometida como pacientes de edad avanzada o pacientes deshidratados.

Oro

Se han notificado reacciones nitritoides (síntomas de vasodilatación incluidos rubor, náusea, mareos e hipotensión, que puede ser muy grave) después de la inyección de oro (por ejemplo, aurotiomalato de sodio) con mayor frecuencia en pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la ECA.

Simpaticomiméticos

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

Ácido acetilsalicílico, trombolíticos, beta-bloqueantes, nitratos

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

Inmunosupresores, citostáticos, corticosteroides sistémicos o procainamida, alopurinol

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

Alcohol

El alcohol potencia el efecto hipotensor de fosinopril sódico.

Antiácidos

Los antiácidos (p. ej., hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, simeticona) pueden alterar la absorción de fosinopril sódico, por lo que la administración de ambos medicamentos debe estar separada por al menos 2 horas.

Pruebas de laboratorio

Fosinopril sódico puede originar falsos niveles bajos de digoxina sérica en las pruebas realizadas por medio del método de absorción con carbón activo (Kit RIA Digi-Tab® para digoxina).

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

Hidroclorotiazida

Combinaciones no recomendadas

Sultoprida

Aumento del riesgo de arritmia ventricular, especialmente torsade de pointes.

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, tiaprida), butirofenonas (droperidol, haloperidol), otros neurolépticos (pimozida), otras sustancias como bepridil, cisaprida, difemanil, eritromicina intravenosa, halofantrina, mizolastina, moxifloxacino, pentamidina, esparfloxacino, vincamina intravenosa, metadona...).

Debido al riesgo de hipopotasemia, 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 equilibrio electrolítico, especialmente hipopotasemia.

Glucósidos digitálicos

Aumento del riesgo de intoxicación digitálica acompañada de hipopotasemia inducida por tiazidas.

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.

Combinaciones a tener en cuenta

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.

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 musculares no despolarizantes (por ejemplo, cloruro de tubocurarina)

Hidroclorotiazida puede aumentar el efecto de estos medicamentos.

Fosinopril/hidroclorotiazida

Combinaciones no recomendadas

Litio

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

α-Bloqueantes utilizados como agentes antihipertensivos (prazosina, timazosina, urapidil)
Incremento del efecto antihipertensivo. Aumento del riesgo de hipotensión ortostática (efecto aditivo).

Combinaciones que requieren precauciones de uso

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) incluyendo ácido acetilsalicílico ≥ 3 g/día

La administración crónica de AINEs puede reducir el efecto antihipertensivo de un 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.

Raramente puede producirse insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con la función renal comprometida, como ancianos o pacientes deshidratados.

Baclofeno

Incremento del efecto antihipertensivo.

Trimetoprim

La administración concomitante de inhibidores de la ECA y tiazidas con trimetoprim aumenta el riesgo de hiperpotasemia.

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 de la ECA puede producir una disminución adicional de la presión arterial (ver sección 4.4.).

α-Bloqueantes utilizados en urología (alfuzosina, doxazosina, prazosina, tamsulosina, terazosina)

Aumento del efecto hipotensor. Aumenta el riesgo de hipotensión ortostática (efecto aditivo).

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 en cuanto al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; no obstante, no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. A menos que el tratamiento continuado con un inhibidor de la ECA se considere esencial, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas, deben cambiarse a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se confirme un embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA, y, si fuera adecuado, iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición al tratamiento con inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestres inducen fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3). Si ocurriera una exposición a un inhibidor de la ECA a partir del segundo trimestre de embarazo, se recomienda un estudio ecográfico de la función renal y del cráneo. Debe observarse cuidadosamente a los niños cuyas madres hayan tomado inhibidores de la ECA, en cuanto a la hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Hidroclorotiazida:

Existe una experiencia limitada con hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes.

Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. En base al mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión feto-placentaria y puede causar efectos fetales y neonatales, como ictericia, alteraciones del equilibrio electrolítico y trombocitopenia.

No se debe utilizar hidroclorotiazida para tratar el edema gestacional, hipertensión gestacional o preeclampsia, debido al riesgo de disminución del volumen plasmático e hipoperfusión placentaria, sin un efecto beneficioso sobre el curso de la enfermedad.

No se debe utilizar hidroclorotiazida para tratar la hipertensión esencial en mujeres embarazadas, salvo en situaciones excepcionales en las que no pueda ser utilizado otro tratamiento.

Lactancia:

Fosinopril:

Dado que se dispone de muy poca información sobre el uso de fosinopril/hidroclorotiazida durante la lactancia, no se recomienda su uso durante la misma, prefiriéndose tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos, sobre todo cuando se está amamantando a recién nacidos o prematuros.

Hidroclorotiazida:

Hidroclorotiazida se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Las tiazidas en dosis altas provocan diuresis intensa que puede inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de fosinopril/hidroclorotiazida durante la lactancia. Si se utiliza fosinopril/hidroclorotiazida durante la lactancia, las dosis deben mantenerse lo más bajas posible.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Aunque no se espera que fosinopril/hidroclorotiazida tenga un efecto directo, algunas reacciones adversas como hipotensión, mareo y vértigo pueden interferir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Esto ocurre, sobre todo, al inicio del tratamiento, al aumentar la dosis, al cambiar de medicación y con el uso concomitante de alcohol, dependiendo de la susceptibilidad individual.

4.8. Reacciones adversas

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

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Fosinopril

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

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

Muy raras: agranulocitosis.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: disminución del apetito, gota, hiperpotasemia.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: depresión, confusión.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: mareo, cefalea.

Poco frecuentes: infarto cerebral, parestesia, somnolencia, ictus, síncope, alteraciones del gusto, temblor, alteraciones del sueño.

Raras: disfasia, alteraciones de la memoria, desorientación.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: alteraciones visuales.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: dolor de oído, acúfenos, vértigo.

Trastornos cardíacos

Frecuentes: taquicardia.

Poco frecuentes: angina de pecho, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, palpitaciones, parada cardíaca, alteraciones del ritmo, alteraciones de la conducción.

Trastornos vasculares

Frecuentes: hipotensión, hipotensión ortostática.

Poco frecuentes: hipertensión, shock, isquemia transitoria.

Raras: rubor, hemorragia, enfermedad vascular periférica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: tos.

Poco frecuentes: disnea, rinitis, sinusitis, traqueobronquitis.

Raras: broncoespasmo, epistaxis, laringitis/ronquera, neumonía, congestión pulmonar.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea.

Poco frecuentes: estreñimiento, sequedad de boca, flatulencia.

Raras: lesiones orales, pancreatitis, inflamación de la lengua, distensión abdominal, disfagia.

Muy raras: angioedema intestinal, (sub) íleo.

Trastornos hepatobiliares

Raras: hepatitis.

Muy raras: insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: erupción, angioedema, dermatitis.

Poco frecuentes: hiperhidrosis, prurito, urticaria.

Raras: equimosis.

Se ha notificado un complejo sintomático que puede incluir uno o más de los siguientes síntomas: fiebre, vasculitis, mialgia, artralgia/artritis, anticuerpos antinucleares positivos (ANA), velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada, eosinofilia y leucocitosis, erupción, fotosensibilidad y otras manifestaciones dermatológicas.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: mialgia.

Raras: artritis.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: insuficiencia renal, proteinuria.

Raras: alteraciones prostáticas.

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.

Poco frecuentes: fiebre, edema periférico, muerte súbita, dolor torácico.

Raras: debilidad en una extremidad.

Exploraciones complementarias

Frecuentes: aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la bilirrubina, aumento de la lactato-deshidrogenasa (LDH), aumento de las transaminasas.

Poco frecuentes: aumento de peso, aumento de la urea en sangre, aumento de la creatinina sérica, hipopotasemia.

Raras: ligero aumento de la hemoglobina, hiponatremia.

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

Hidroclorotiazida

Infecciones e infestaciones

Sialadenitis.

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

Frecuencia no conocida: 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 nutrición

Anorexia, hiperglucemia, glucosuria, hiperuricemia, desequilibrio electrolítico (incluyendo hiponatremia e hipopotasemia), aumentos en colesterol y triglicéridos.

Trastornos psiquiátricos

Inquietud, depresión, alteraciones 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 cardíacos

Hipotensión postural, arritmias cardíacas.

Trastornos vasculares

Angeítis necrotizante (vasculitis, vasculitis cutánea).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Distrés respiratorio (incluyendo neumonitis y edema pulmonar).

Trastornos gastrointestinales

Irritación gástrica, diarrea, estreñimiento, pancreatitis.

Trastornos hepato biliares

Ictericia (ictericia colestásica intrahepática).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacciones de fotosensibilidad, erupción, reacciones tipo lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo, urticaria, reacciones anafilácticas, necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Espasmo muscular.

Trastornos renales y urinarios

Disfunción renal, nefritis intersticial.

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 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. Deben tomarse medidas para prevenir la absorción y acelerar la eliminación. Las medidas recomendadas incluyen la inducción del vómito y/o la realización de un lavado gástrico si la ingestión del medicamento es reciente, mientras que la deshidratación, los desequilibrios electrolítico y la hipotensión deben tratarse de la manera habitual.

Fosinopril

Existen datos limitados de sobredosis en humanos. Los síntomas asociados con la sobredosis por inhibidores de la ECA pueden incluir hipotensión, choque circulatorio, desequilibrio electrolítico, 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 debe colocar al paciente en posición supina. Si estuviera disponible, se puede considerar el tratamiento con angiotensina II en perfusión y/o, catecolaminas por vía intravenosa. Si la sobredosis ha ocurrido recientemente, deben tomarse medidas para eliminar el fosinopril (por ejemplo, emesis, lavado gástrico, administración de absorbentes y sulfato sódico). En caso de bradicardia resistente al tratamiento se recomienda emplear un marcapasos. Se deben 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 (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) y deshidratación originada por la diuresis excesiva. Si se han administrado también digitálicos, la hipopotasemia puede acentuar las arritmias cardíacas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la ECA y diuréticos.

Código ATC: C09BA09.

Fosinopril sódico

Mecanismo de acción

Fosinopril es un profármaco tipo éster de un inhibidor de la ECA de larga duración, fosinoprilato. Tras la administración oral, el fosinopril se metaboliza rápida y completamente a fosinoprilato activo, el inhibidor activo de la 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 ECA. La inhibición de la ECA por fosinopril conduce a una reducción de angiotensina II en plasma, 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.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

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.

Hidroclorotiazida

Mecanismo de acción

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.

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 poco o ningún efecto sobre los parámetros farmacocinéticos de las sustancias por separado.

Absorción

Fosinopril se absorbe lentamente tras la administración oral. El principal lugar de absorción de fosinopril es el intestino delgado proximal (duodeno/yeyuno). El promedio de absorción absoluta es del 36% de una dosis oral. La presencia de alimento en el tracto gastrointestinal reduce la biodisponibilidad aproximadamente en un 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 $t_{\text{máx}}$ de fosinoprilato es aproximadamente 3 horas y es independiente de la dosis. La $C_{\text{máx}}$ y los valores de la AUC después de una administración oral única y múltiple son directamente proporcionales a la dosis de fosinopril administrada.

Distribución

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

Biotransformación

Después de una dosis oral de fosinopril marcado radioactivamente en voluntarios sanos, el 75% de la radioactividad estuvo presente en plasma como fosinoprilato, el 20-30% como glucurónido conjugado de fosinoprilato y el 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 la 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 semivida terminal de fosinoprilato después de una dosis intravenosa en voluntarios sanos es aproximadamente de 12 horas. La semivida de fosinoprilato fue 11,5 horas en estudios acumulativos en pacientes hipertensos con funciones renal y hepática normales que recibieron dosis repetidas de fosinopril.

Eliminación

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

Fosinoprilato es débilmente dializable. El aclaramiento de fosinoprilato por hemodiálisis y diálisis 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 $t_{máx.}$ después de la administración oral de hidroclorotiazida es 1-2,5 horas. En el campo terapéutico, la biodisponibilidad y la $t_{máx.}$ 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 los 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 del 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-m-bencenodisulfonamida. Hasta el 24% de una dosis administrada vía oral puede encontrarse en las heces. La excreción por la bilis es insignificante.

En pacientes de edad avanzada se incrementa la concentración en el estado estacionario en comparación con pacientes más jóvenes y el aclaramiento sistémico se reduce significativamente.

Grupos especiales de pacientes

Insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <80 ml/min/1,73m²):

Fosinopril: absorción, biodisponibilidad, unión a proteínas y biotransformación /metabolismo de fosinoprilato no se alteran de manera significativa por una función renal alterada.

El aclaramiento total de fosinoprilato en pacientes con alteración de la función renal es aproximadamente un 50% más lento que en pacientes con la función renal normal. Dado que la excreción hepatobiliar se compensa parcialmente por la excreción reducida por vía renal, el aclaramiento total de fosinoprilato no difiere de forma significativa entre pacientes con insuficiencia renal de leve a grave (aclaramiento de creatinina 10 a 80 ml/min/1,73 m²) y pacientes con insuficiencia renal terminal (aclaramiento de creatinina <10 ml/min/1,73 m²).

Hidroclorotiazida: la velocidad de excreción urinaria se reduce y tiene lugar un incremento en la $t_{máx.}$ y $C_{máx.}$ 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 es de 21 horas en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <20 ml/min/1,73 m²).

Insuficiencia hepática (cirrosis alcohólica o biliar):

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 reducido 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 normalmente no tienen efecto en la cinética de hidroclorotiazida.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

Estudios en animales han mostrado que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina tienen un efecto adverso en el desarrollo fetal tardío, lo que da lugar a morbilidad fetal y defectos congénitos, en particular, del 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 de la ECA sobre el sistema renina-angiotensina fetal y en parte a la isquemia que se produce por la hipotensión materna, 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 (anhidra)
Croscarmelosa sódica
Povidona (K-30)
Óxido de hierro amarillo (E-172)
Óxido de hierro rojo (E-172)
Diestearato de glicerol
Laurilsulfato de sodio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

18 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos se acondicionan en blísteres de Aluminio/Aluminio o en frascos de polietileno de alta densidad (PEAD).

Tamaños de envase:

Blíster de Aluminio/Aluminio: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 90 y 100 comprimidos.

Frasco blanco opaco de polietileno de alta densidad (PEAD) con cierre de polipropileno blanco opaco: 30 y 1.000 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Aurobindo, S.L.U.
c/ Hermosilla 11, 4º A
28001 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

76.278

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

Fecha de la primera autorización: Julio 2012
Renovación de la autorización: Julio 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2018