

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fosinopril Aurovitass Spain 20 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 20 mg de fosinopril sódico.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 108 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos redondos, de color blanco a blanquecino, con la marca “FL20” y de 8 mm de diámetro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión.

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca sintomática.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis debe individualizarse según el perfil del paciente y la respuesta de la presión arterial (ver sección 4.4).

Hipertensión

Fosinopril sódico puede utilizarse en monoterapia o en combinación con otras clases de medicamentos antihipertensivos (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

Pacientes hipertensos que no están siendo tratados con diuréticos

Dosis inicial

La dosis inicial recomendada es de 10 mg una vez al día. Los pacientes con un sistema renina-angiotensina-aldosterona muy activado (en concreto, hipertensión renal-vascular, depleción salina y/o de volumen, descompensación cardiaca o hipertensión grave) pueden experimentar una disminución excesiva de la presión arterial tras la dosis inicial. El inicio del tratamiento debe realizarse bajo supervisión médica.

Dosis de mantenimiento

La dosis habitual diaria es de 10 mg hasta un máximo de 40 mg administrados en una dosis única. En general, si no se alcanza el efecto terapéutico deseado en 3 ó 4 semanas con un nivel de dosis concreto, puede aumentarse la dosis.

Pacientes hipertensos tratados con tratamiento diurético concomitante:

Tras el inicio del tratamiento con fosinopril sódico puede producirse hipotensión sintomática. Es más probable en pacientes que están siendo tratados simultáneamente con diuréticos. Por tanto, se recomienda

precaución, ya que estos pacientes pueden tener depleción de volumen y/o salina. Si fuera posible, el diurético debe interrumpirse 2 ó 3 días antes de comenzar el tratamiento con fosinopril sódico. En pacientes hipertensos en los que no puede interrumpirse el tratamiento con diuréticos, el tratamiento con fosinopril sódico debe iniciarse con una dosis de 10 mg. Deben monitorizarse la función renal y el potasio plasmático. Las dosis posteriores de fosinopril sódico deben ajustarse según la respuesta de la presión arterial. Si fuera necesario, puede reanudarse el tratamiento con diuréticos (ver secciones 4.4 y 4.5). Cuando se inicia el tratamiento en un paciente que ya está tomando diuréticos, se recomienda que el tratamiento con fosinopril sódico se inicie bajo supervisión médica durante varias horas y hasta que se estabilice la presión arterial.

Insuficiencia cardiaca:

En pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática, debe utilizarse fosinopril sódico como tratamiento coadyuvante a los diuréticos, y cuando proceda, a digitálicos. La dosis inicial recomendada es de 10 mg una vez al día, iniciada bajo estrecha supervisión médica. Si la dosis inicial se tolera bien, puede aumentarse la dosis hasta 40 mg una vez al día, dependiendo de la respuesta clínica. La aparición de hipotensión tras la dosis inicial no debe excluir la titulación cuidadosa de la dosis de fosinopril sódico, tras el control eficaz de la hipotensión.

En los pacientes con alto riesgo de hipotensión sintomática, por ejemplo, pacientes con depleción salina con o sin hiponatremia, pacientes con hipovolemia o pacientes que han estado recibiendo tratamiento diurético intenso, deben corregirse estas condiciones, si fuera posible, antes de comenzar el tratamiento con fosinopril sódico. El médico puede considerar administrar una dosis inicial de 5 mg para determinar el efecto hipotensor en pacientes de alto riesgo. Posteriormente, la dosis debe ajustarse hasta conseguir la respuesta óptima.

Deben monitorizarse la función renal y el potasio plasmático (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia renal:

Se recomienda una dosis inicial de 10 mg al día, sin embargo, se aconseja precaución, sobre todo, con una VFG inferior a 10 ml/min.

Pacientes con insuficiencia hepática:

Se recomienda una dosis inicial de 10 mg al día, sin embargo, se aconseja precaución. Aunque la velocidad de hidrólisis puede enlentecerse, no se aprecia una reducción del alcance de la hidrólisis en pacientes con insuficiencia hepática. En este grupo de pacientes, hay evidencia de reducción del aclaramiento hepático de fosinoprilato con incremento compensatorio de la excreción renal.

Población pediátrica

El uso de este medicamento en este grupo de edad no está recomendado.

Existe experiencia limitada procedente de ensayos clínicos acerca del uso de fosinopril en niños hipertensos de 6 años o mayores (ver secciones 5.1, 5.2 y 4.8). La dosis óptima no se ha determinado en niños de ninguna edad. No está disponible una dosificación apropiada para niños que pesen menos de 50 kg.

Uso en pacientes de edad avanzada:

No es necesario reducir la dosis en pacientes con función renal y hepática clínicamente normales, ya que no se han encontrado diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos ni en el efecto antihipertensivo de fosinoprilato en comparación con sujetos jóvenes.

Forma de administración

Fosinopril sódico debe administrarse vía oral en una dosis única diaria. Al igual que ocurre con todos los medicamentos que se toman una vez al día, debe tomarse, aproximadamente, a la misma hora cada día. Los alimentos no afectan a la absorción de fosinopril sódico.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a cualquier inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

- Antecedentes de angioedema asociado al tratamiento previo con inhibidores de la ECA.
- Edema angioneurótico idiopático o hereditario.
- Segundo y tercer trimestres de embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- El uso concomitante de Fosinopril Aurovitas Spain 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).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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.

Hipotensión

Fosinopril sódico se ha asociado raramente con hipotensión en pacientes hipertensos sin complicaciones. En pacientes hipertensos en tratamiento con fosinopril sódico, es más probable que aparezca hipotensión sintomática si el paciente ha presentado depleción de volumen/sal, p. ej., por el tratamiento con diuréticos, la restricción de sal en la dieta, diálisis, diarrea o vómitos, o por tener hipertensión grave dependiente de renina (ver secciones 4.5 y 4.8). Debe corregirse la depleción de volumen y/o sal antes de empezar el tratamiento con fosinopril. Una respuesta hipotensora transitoria no es una contraindicación para dosis posteriores, que pueden administrarse sin dificultad después de restablecer el contenido de sal y/o volumen.

En pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal asociada, el tratamiento con inhibidores de la ECA puede producir una excesiva hipotensión, que puede asociarse con oliguria o azotemia, y en raros casos, con insuficiencia renal aguda o muerte. Es más probable que ocurra en aquellos pacientes con grados más graves de insuficiencia cardíaca, por el empleo de dosis altas de diuréticos del asa, hiponatremia o insuficiencia renal funcional. En pacientes con riesgo alto de hipotensión sintomática, debe monitorizarse estrechamente el inicio del tratamiento y el ajuste de la dosis; debe hacerse un seguimiento estrecho de estos pacientes durante las 2 primeras semanas de tratamiento y siempre que se aumente la dosis de fosinopril o de diurético. Consideraciones similares se aplican a pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, en los que una caída excesiva de la presión arterial podría dar lugar a infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. Si aparece hipotensión, debe colocarse al paciente en posición supina y, si fuera necesario, administrar una perfusión intravenosa de una solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%). Se debe considerar la reducción de la dosis de diurético en pacientes con presión arterial normal o baja que han sido tratados de forma continuada con diuréticos o que son hiponatrémicos.

En algunos pacientes con insuficiencia cardíaca que tienen la presión arterial normal o baja, puede producirse una bajada adicional de la presión arterial con fosinopril sódico. Este efecto es esperado, y habitualmente no es una razón para interrumpir el tratamiento. Si la hipotensión llega a ser sintomática, puede ser necesario una reducción de la dosis o la interrupción de fosinopril sódico.

La hipotensión *per se* no es una razón suficiente para suspender el tratamiento con fosinopril. La magnitud del descenso es superior en estadios iniciales del tratamiento; este efecto se estabiliza en una o dos semanas, volviendo generalmente a los valores pretratamiento sin que disminuya la eficacia terapéutica.

Estenosis de la válvula mitral y aórtica/miocardiopatía hipertrófica

Al igual que ocurre con otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), fosinopril sódico debe administrarse con precaución en pacientes con estenosis de la válvula mitral y obstrucción en el flujo de salida del ventrículo izquierdo, como en la estenosis aórtica o miocardiopatía hipertrófica.

Insuficiencia renal

En los casos de insuficiencia renal, la dosis inicial de fosinopril sódico no necesita ajustarse. La monitorización rutinaria de creatinina y potasio forma parte del cuidado médico habitual de estos pacientes.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave, cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con inhibidores de la ECA puede asociarse con oliguria y/o azotemia progresiva y en raros casos, con insuficiencia renal aguda y/o muerte.

En algunos pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o con estenosis de la arteria en un único riñón, que han sido tratados con inhibidores de la ECA, se han observado aumentos en el nitrógeno de la urea en sangre y de creatinina plasmática, habitualmente reversibles con la interrupción del tratamiento. Es probable, sobre todo, en pacientes con insuficiencia renal. Si aparece también hipertensión renal-vascular, hay un aumento del riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal. En estos pacientes, el tratamiento debe iniciarse bajo una estrecha supervisión médica con dosis bajas y una cuidadosa titulación de la dosis. Ya que el tratamiento con diuréticos puede ser un factor contribuyente a lo anteriormente descrito, debe interrumpirse el tratamiento con éstos y monitorizarse la función renal durante las primeras semanas del tratamiento con fosinopril sódico.

Algunos pacientes hipertensos sin enfermedad renal-vascular aparente pre-existente han desarrollado incrementos del nitrógeno de la urea en sangre y de creatinina plasmática, habitualmente leves y transitorios, sobre todo cuando se ha administrado fosinopril sódico de forma concomitante con un diurético. Es más probable que ocurra en pacientes con insuficiencia renal pre-existente. Puede necesitarse una reducción de la dosis y/o la interrupción del diurético y/o del inhibidor de la ECA.

Proteinuria

En casos raros puede aparecer proteinuria en pacientes con insuficiencia renal pre-existente. En caso de proteinuria clínicamente relevante (superior a 1 g/día) sólo debe utilizarse fosinopril después de una evaluación muy crítica de la relación beneficio/riesgo, y realizándose una monitorización regular de los parámetros clínicos y químicos de laboratorio.

Hipersensibilidad/Angioedema

Se ha observado angioedema en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo fosinopril sódico. Puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento. En estos casos, debe interrumpirse inmediatamente fosinopril sódico y establecerse un tratamiento y monitorización adecuados para asegurar la resolución completa de los síntomas antes de dar el alta a los pacientes. Incluso en estos casos, en los que sólo se observa inflamación de la lengua, sin dificultad respiratoria, los pacientes pueden necesitar una observación prolongada, ya que el tratamiento con antihistamínicos y corticosteroides puede ser insuficiente.

Muy raramente se han notificado fallecimientos por angioedema asociado a edema laríngeo o de lengua. Los pacientes con afectación de la lengua, glotis o laringe son probablemente más propensos a sufrir obstrucción de las vías respiratorias, que puede ser mortal, sobre todo aquellos con antecedentes de cirugía de las vías respiratorias. En estos casos debe administrarse inmediatamente tratamiento de emergencia. Puede incluir la administración de adrenalina y/o el mantenimiento de una vía aérea abierta. El paciente debe permanecer bajo supervisión médica estrecha hasta la resolución completa y mantenida de los síntomas.

La hinchazón limitada a cara, membranas mucosas de la boca, labios y extremidades, generalmente se ha resuelto con la interrupción del tratamiento con fosinopril; algunos casos requieren tratamiento médico.

Los inhibidores de la ECA causan una tasa de angioedema mayor en pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con el tratamiento con inhibidores de la ECA pueden tener un mayor riesgo de angioedema mientras estén recibiendo un inhibidor de la ECA (ver sección 4.3).

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).

Angioedema intestinal

Se ha notificado raramente angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos no hubo antecedente previo de angioedema facial y los niveles de C-1 esterasa fueron normales. El angioedema fue diagnosticado por procedimientos que incluyeron TC abdominal o ultrasonidos, o cirugía, y los síntomas se resolvieron tras suspender el tratamiento con el inhibidor de la ECA. El angioedema intestinal debe ser incluido en el diagnóstico diferencial de pacientes en tratamiento con inhibidores de la ECA que presenten dolor abdominal.

Reacciones anafilactoides en Pacientes Hemodializados

Se han notificado reacciones anafilactoides en pacientes hemodializados con membranas de diálisis de flujo alto (p. ej., AN 69) mientras estaban en tratamiento con un inhibidor de la ECA. En estos pacientes debe considerarse la utilización de un tipo diferente de membrana de diálisis o de un medicamento antihipertensivo de una clase distinta.

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

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

Reacciones anafilactoides durante la desensibilización

Los pacientes que reciben inhibidores de la ECA durante el tratamiento de desensibilización (p. ej., veneno de himenópteros) han presentado reacciones anafilactoides que ponen en peligro la vida. En los mismos pacientes, estas reacciones se evitaron cuando se interrumpieron temporalmente los inhibidores de la ECA pero reaparecieron con una re-exposición inadvertida al medicamento. Por consiguiente, se debe tener precaución en pacientes en tratamiento con inhibidores de la ECA que pasen por un procedimiento de desensibilización.

Fallo hepático

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

Insuficiencia Hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática podrían desarrollar niveles elevados de fosinopril en plasma. En un estudio realizado en pacientes con cirrosis alcohólica o biliar, disminuyó el aclaramiento total aparente de fosinoprilato y el AUC plasmático aproximadamente se duplicó.

Neutropenia/Agranulocitosis

Se ha notificado neutropenia/agranulocitosis, depresión de la médula ósea, trombocitopenia y anemia en pacientes en tratamiento con inhibidores de la ECA. La agranulocitosis y la depresión de la médula ósea se producen con más frecuencia en pacientes con insuficiencia renal, especialmente si también tienen una

enfermedad vascular del colágeno como lupus eritematoso sistémico o escleroderma. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones, la neutropenia aparece raramente. Neutropenia y agranulocitosis son reversibles tras la interrupción del inhibidor de la ECA. Fosinopril sódico debe utilizarse con extrema 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 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 sódico 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.

Raza

Al igual que ocurre con otros inhibidores de la ECA, fosinopril sódico puede ser menos eficaz para disminuir la presión arterial en pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas, posiblemente debido a una mayor prevalencia de estados de renina baja en la población hipertensa de raza negra.

Tos

Se ha notificado tos con el uso de inhibidores de la ECA, incluyendo fosinopril. Característicamente, la tos es improductiva, persistente y se resuelve tras la interrupción del tratamiento. La tos inducida por 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 sódico puede bloquear la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensadora de renina. Si aparece hipotensión y se considera debida a este mecanismo, puede corregirse mediante la expansión de volumen.

Hiperpotasemia

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

Litio

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños (ver secciones 4.2, 4.8, 5.1 y 5.2).

Uso en pacientes de edad avanzada

En general, en los pacientes que recibieron fosinopril sódico en ensayos clínicos, no se observaron diferencias en la seguridad o eficacia entre aquellos de edad avanzada (65 años o mayores) y los pacientes más jóvenes; sin embargo, no se puede descartar que algunos pacientes de edad avanzada poseen una mayor sensibilidad.

Embarazo

No deben utilizarse inhibidores de la ECA durante el embarazo. A menos que el tratamiento con un inhibidor de la ECA se considere esencial, las pacientes que estén pensando 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).

Morbilidad y Mortalidad Fetal/Neonatal

Cuando se utilizan durante el embarazo, los inhibidores de la ECA pueden producir daño e incluso la muerte al feto en desarrollo.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Diuréticos

Cuando se añade un diurético al tratamiento de un paciente que está recibiendo fosinopril sódico, el efecto antihipertensivo es habitualmente aditivo.

Los pacientes en tratamiento con diuréticos y en especial aquellos en los que el tratamiento diurético se inició recientemente, así como aquellos con restricciones importantes de sal en la dieta o diálisis, pueden experimentar ocasionalmente una disminución excesiva de la presión arterial generalmente durante la primera hora tras recibir la dosis inicial de fosinopril sódico. La posibilidad de hipotensión sintomática con fosinopril sódico puede minimizarse interrumpiendo el diurético antes del inicio del tratamiento con fosinopril sódico (ver secciones 4.4 y 4.2).

Suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros medicamentos asociados con aumentos del potasio plasmático (p. ej., heparina) (ver sección 4.4, Hiperpotasemia)

Aunque en los ensayos clínicos, el potasio plasmático se mantuvo normalmente dentro de los límites normales, apareció hiperpotasemia en algunos pacientes. Los factores de riesgo para el desarrollo de hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, diabetes mellitus y uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros medicamentos asociados con aumentos del potasio plasmático (p. ej., heparina). El uso de los medicamentos arriba mencionados, en particular en pacientes con insuficiencia renal, puede producir un incremento significativo del potasio plasmático. Por consiguiente, si está indicado el uso concomitante de fosinopril sódico con tales medicamentos, deben administrarse con precaución, y se debe revisar con frecuencia el potasio plasmático del paciente. Si se administra fosinopril sódico con un diurético perdedor de potasio, puede reducirse la hipopotasemia inducida por el diurético.

Cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol)

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

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).

Litio

Se han notificado incrementos reversibles de las concentraciones plasmáticas de litio y de la toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar el riesgo de toxicidad por litio y potenciar la ya aumentada toxicidad por litio con los inhibidores de la ECA. Fosinopril sódico y litio deben coadministrarse con precaución, y se recomienda realizar una monitorización frecuente de los niveles plasmáticos de litio (ver sección 4.4).

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

La administración crónica de AINE puede reducir el efecto antihipertensivo de un inhibidor de la ECA. Los AINE y los inhibidores de la ECA ejercen un efecto aditivo sobre el incremento del potasio plasmático y puede ocasionar un deterioro de la función renal. Habitualmente, estos efectos son reversibles. Raramente, puede aparecer insuficiencia renal aguda, sobre todo en pacientes con la función renal comprometida, como los ancianos o pacientes deshidratados.

Se ha notificado que indometacina puede reducir el efecto antihipertensivo de otros inhibidores de la ECA, especialmente en casos de hipertensión asociada a niveles bajos de renina.

Otros medicamentos antihipertensivos

La combinación con otros medicamentos antihipertensivos como betabloqueantes, metildopa, antagonistas del calcio y diuréticos pueden aumentar la eficacia antihipertensiva.

El uso concomitante con nitroglicerina y otros nitratos u otros vasodilatadores, puede disminuir aún más la presión arterial.

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

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).

Antidepresivos tricíclicos/Antipsicóticos/Anestésicos

El uso concomitante de ciertos anestésicos, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con inhibidores de la ECA puede ocasionar una mayor reducción de la presión arterial (ver sección 4.4).

Simpaticomiméticos

Los simpaticomiméticos pueden reducir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA.

Antidiabéticos

Estudios epidemiológicos han sugerido que la administración concomitante de inhibidores de la ECA y antidiabéticos orales (insulinas, hipoglucemiantes orales) pueden causar un incremento del efecto hipoglucemiante con riesgo de hipoglucemia. Este fenómeno aparece con mayor probabilidad durante las primeras semanas del tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal.

Ácido acetilsalicílico, trombolíticos, betabloqueantes, nitratos

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

Inmunosupresores, citostáticos, corticosteroides sistémicos o procainamida, alopurinol

Debe evitarse la combinación de fosinopril sódico con inmunosupresores y/o medicamentos que puedan causar leucopenia.

Alcohol

El alcohol potencia el efecto hipotensor de fosinopril sódico.

Antiácidos

Los antiácidos (p. ej., hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y simeticona) pueden afectar a la absorción de fosinopril sódico. Por tanto, si está indicada la administración concomitante de estos medicamentos, la toma de cada uno de ellos debe separarse al menos 2 horas.

Interacciones de laboratorio

Fosinopril sódico puede causar falsas medidas de niveles bajos de digoxina plasmática en las pruebas realizadas utilizando métodos de absorción en carbón activo. En su lugar, pueden utilizarse otros kits alternativos de diagnóstico, como el método que utiliza tubos recubiertos de anticuerpos.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo (ver sección 4.4). El uso de inhibidores de la ECA está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres de 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 en el riesgo. A menos que el tratamiento continuado con un inhibidor de la ECA se considere esencial, las pacientes que estén pensando 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 un inhibidor 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 lactantes cuyas madres hayan tomado inhibidores de la ECA, por si presentan hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

Dado que sólo hay información muy limitada disponible sobre el uso de fosinopril durante la lactancia, no se recomienda fosinopril durante la misma, y son preferibles otros tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos, en especial cuando se está amamantando a recién nacidos o prematuros.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas.

Aunque no se espera que fosinopril sódico 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

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

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)

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Infección del tracto respiratorio superior, faringitis, rinitis, infección viral

Poco frecuentes: Sinusitis, traqueobronquitis

Raras: Laringitis, neumonía

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: 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

Frecuencia no conocida: Alteración del apetito, fluctuación del peso

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Alteración del humor, trastorno del sueño

Poco frecuentes: Depresión, confusión

Frecuencia no conocida: Comportamiento anormal

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Mareo, cefalea, parestesia, disgeusia

Poco frecuentes: Infarto cerebral, somnolencia, ACV, síncope, temblor

Raras: Disfasia, alteraciones de la memoria, desorientación

Frecuencia no conocida: Alteración del equilibrio

Trastornos oculares

Frecuentes: Trastorno ocular, alteraciones visuales

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: Dolor de oído, tinnitus, vértigo

Trastornos cardíacos

Frecuentes: Taquicardia, arritmia, palpitaciones, angina de pecho

Poco frecuentes: Infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, parada cardíaca, alteraciones de la conducción

Frecuencia no conocida: Parada cardiorrespiratoria

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipotensión, hipotensión ortostática

Poco frecuentes: Hipertensión, shock, isquemia transitoria

Raras: Rubor, hemorragia, enfermedad vascular periférica

Frecuencia no conocida: Crisis hipertensiva

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Tos, trastornos de los senos paranasales

Poco frecuentes: Disnea

Raras: Broncoespasmo, epistaxis, congestión pulmonar

Frecuencia no conocida: Disfonía, dolor pleurítico

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, dispepsia

Poco frecuentes: Estreñimiento, sequedad de boca, flatulencia

Raras: Trastornos 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 aparecer e 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

Frecuentes: Dolor musculoesquelético, mialgia

Raras: Artritis

Frecuencia no conocida: Debilidad muscular

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Trastorno de la micción

Poco frecuentes: Insuficiencia renal, proteinuria

Muy raras: Insuficiencia renal aguda

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Disfunción sexual

Raras: Trastorno prostático

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Dolor de pecho (no cardíaco), astenia, fatiga, edema

Poco frecuentes: Pirexia, edema periférico, dolor torácico

Raras: Debilidad en una extremidad

Frecuencia no conocida: Dolor

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la bilirrubina, aumento de la deshidrogenasa láctica (DHL), aumento de las transaminasas

Poco frecuentes: Disminución transitoria de la hemoglobina, aumento de peso, aumento de la urea en sangre, aumento de la creatinina plasmática

Raras: Ligero aumento de la hemoglobina, hiponatremia

Frecuencia no conocida: Prueba anormal de la función hepática

Durante los ensayos clínicos con fosinopril sódico, la incidencia de efectos adversos en los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) fue similar a la de los pacientes más jóvenes.

En un 0,3% de los pacientes, la hipotensión o síncope fue causa de interrupción del tratamiento.

En dos pacientes tratados con fosinopril sódico, se ha observado un conjunto de síntomas que comprendieron tos, broncoespasmo y eosinofilia.

Los datos de seguridad en la población pediátrica tratada con fosinopril sódico son todavía limitados, ya que sólo se evaluó la exposición a corto plazo. En un ensayo clínico aleatorio sobre 253 niños y adolescentes entre los 6 y los 16 años, tuvieron lugar los siguientes efectos adversos en las 4 semanas de fase de doble ciego: cefalea (13,9%), hipotensión (4,8%), tos (3,6%) e hiperpotasemia (3,6%), niveles

elevados de creatinina sérica (9,2 %) y niveles elevados de creatinina quinasa sérica (2,9%). Estos niveles elevados de creatinina quinasa recogidos en este ensayo son diferentes a los de adultos (aunque son transitorios y sin síntomas clínicos). Los efectos a largo plazo de fosinopril en el crecimiento, pubertad y desarrollo general no han sido estudiados.

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

Los síntomas asociados con la sobredosis por inhibidores de la ECA pueden incluir: hipotensión, shock circulatorio, alteraciones electrolíticas, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareo, ansiedad y tos.

No hay información específica disponible sobre el tratamiento de la sobredosis con fosinopril sódico; el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. Debe interrumpirse el tratamiento con fosinopril sódico y el paciente debe ser estrechamente monitorizado. Las medidas que se sugieren incluyen la inducción de la emesis y/o lavado gástrico, y la corrección de la hipotensión por procedimientos establecidos.

Fosinopril se elimina pobremente del organismo mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la ECA, solos. Código ATC: C09A A09

Mecanismo de acción

Fosinopril sódico es un éster profármaco de un inhibidor de la ECA de larga duración, fosinoprilato. Tras la administración oral, fosinopril se metaboliza rápidamente y completamente a fosinoprilato activo.

Fosinopril sódico tiene un grupo fosfínico capaz de unirse específicamente al lugar activo de la peptidil dipeptidasa de la enzima convertidora de angiotensina, evitando la conversión del decapeptido angiotensina I al octapéptido, angiotensina II. La disminución de los niveles de angiotensina II resultante produce una reducción de la vasoconstricción y un descenso de la secreción de aldosterona, que podría inducir un incremento ligero del potasio plasmático y una pérdida de sodio y de líquidos. Habitualmente, no hay cambios en el flujo sanguíneo renal ni en el índice de filtración glomerular.

La inhibición de la ECA también previene la degradación del potente vasodestructor bradiquinina, contribuyendo al efecto antihipertensivo; fosinopril sódico tiene un efecto terapéutico en los pacientes hipertensos con bajos niveles de renina.

En pacientes con insuficiencia cardíaca, se asume que los efectos beneficiosos de fosinopril sódico son debidos, principalmente, a la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona; la inhibición de la ECA origina una reducción tanto de la pre-carga como de la post-carga.

Efectos farmacodinámicos

La administración de fosinopril sódico a pacientes hipertensos origina una reducción tanto de la presión arterial supina como en decúbito, sin aumento significativo de la frecuencia cardíaca.

En hipertensión, fosinopril sódico disminuye la presión arterial en una hora tras la administración, observándose el efecto máximo a las 3-6 horas. Con la dosis diaria habitual, el efecto antihipertensivo dura hasta 24 horas. En algunos pacientes que reciben dosis menores, el efecto puede reducirse al final del intervalo de dosis. Los efectos ortostáticos y la taquicardia son raros, pero podrían aparecer en pacientes con depleción salina o hipovolemia (ver sección 4.4). En algunos pacientes, el desarrollo de la reducción óptima de la presión arterial puede necesitar 3-4 semanas de tratamiento. Fosinopril sódico y los diuréticos tiazídicos tienen efectos aditivos.

En insuficiencia cardiaca, fosinopril sódico mejora los síntomas y la tolerancia al ejercicio, y reduce la gravedad y frecuencia de hospitalización debida a insuficiencia cardiaca.

En un estudio realizado con 8 pacientes cirróticos, la administración de 20 mg/día de fosinopril durante un mes no alteró la función hepática (alanina transferasa, gamma-glutamyl-transpeptidasa, pruebas de aclaramiento de galactosa y de antipirina) o renal.

Eficacia clínica y seguridad

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.

Población pediátrica

En un ensayo aleatorizado doble ciego en 253 niños y adolescentes entre los 6 - 16 años de edad con hipertensión o con presión sanguínea normalmente alta, se evaluó la reducción de la presión sanguínea cuando son tratados con una dosis única diaria de fosinopril, baja (0,1mg/kg), media (0,3mg/kg) y alta (0,6mg/kg). Al final de las cuatro semanas de tratamiento, la disminución media del estado basal para la presión sanguínea sistólica fue similar para los niños tratados con las dosis baja, media y alta de fosinopril. No se demostró relación dosis respuesta entre las tres dosis. La dosis óptima no se ha determinado en niños de ninguna edad. No se dispone de una dosis adecuada para niños de peso inferior a 50 kg.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral, la absorción de fosinopril oscila del 30% - 40%. La absorción de fosinopril no se ve afectada por la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal, sin embargo la velocidad de absorción podría reducirse. La hidrólisis rápida y completa a fosinoprilato activo tiene lugar en la mucosa gastrointestinal y en el hígado.

El tiempo para alcanzar la C_{max} es independiente de la dosis, alcanzándose a las tres horas, aproximadamente, y es consistente con la inhibición máxima de la respuesta presora de la angiotensina I, a las 3-6 horas tras la administración. Tras la administración de dosis múltiples o únicas, los parámetros farmacocinéticos (C_{max} , AUC) son directamente proporcionales a la dosis de fosinopril tomada.

Distribución

Fosinoprilato se une ampliamente a proteínas (> 95%), y tiene un volumen de distribución relativamente bajo y una inapreciable unión a los componentes celulares de la sangre.

Biotransformación

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

Eliminación

Tras la administración intravenosa, la eliminación de fosinopril se realiza tanto por vía hepática como renal. En pacientes hipertensos con funciones renal y hepática normales, que recibieron dosis repetidas de fosinopril, la semivida ($T_{1/2}$) eficaz de acumulación de fosinoprilato fue, por término medio, de 11,5 horas. En pacientes con insuficiencia cardiaca, la semivida ($T_{1/2}$) eficaz fue de 14 horas. La eliminación de fosinopril se realiza tanto por vía hepática como por vía renal.

Población pediátrica

Los datos farmacocinéticos en niños y adolescentes son limitados y provienen de un estudio farmacocinético a dosis única, realizado en 19 pacientes hipertensos entre los 6 y los 16 años de edad y que recibieron 0,3 mg/kg de una solución de fosinopril.

Está por demostrar si los valores de C_{max} y AUC de fosinoprilato (forma activa de fosinopril) en niños de 6 a 16 años de edad, fueron comparables a los observados en adultos que recibieron 20 mg de fosinopril en forma de solución.

La semivida de eliminación de fosinoprilato fue de 11-13 horas y similar en todas las etapas de los estudios.

Grupos especiales de pacientes

En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min/1,73 m²), el aclaramiento total corporal de fosinoprilato es, aproximadamente, la mitad del observado en pacientes con función renal normal, mientras que no se observaron cambios significativos en la absorción, biodisponibilidad y unión a proteínas plasmáticas. El aclaramiento de fosinoprilato no varía con el grado de insuficiencia renal; la disminución en la eliminación renal se compensa por el incremento en la eliminación hepatobiliar. Se ha observado un ligero aumento en los valores de AUC (menos del doble de los valores normales) en pacientes con varios grados de insuficiencia renal, incluyendo insuficiencia renal terminal (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min/1,73 m²).

En pacientes con insuficiencia hepática (alcoholismo o cirrosis biliar), la hidrólisis de fosinopril sódico no disminuye significativamente, aunque puede reducirse la velocidad de hidrólisis; el aclaramiento total de fosinoprilato es casi la mitad del aclaramiento observado en pacientes con función hepática normal.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

Los estudios de toxicidad reproductiva sugieren que fosinopril no tiene efectos negativos sobre la fertilidad y la reproducción en ratas, y no es teratogénico. Los inhibidores de la ECA, como clase, cuando se administran en el segundo o tercer trimestres de embarazo, han mostrado inducir efectos adversos en el desarrollo fetal tardío, originando muerte fetal y malformaciones congénitas, sobre todo, afectando al cráneo. También se han notificado fetotoxicidad, retraso en el crecimiento intrauterino y conducto arterioso persistente. Se piensa que estas anomalías en el desarrollo son debidas, en parte, a la acción directa de los inhibidores de la ECA sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona del feto, y parcialmente debidas a la isquemia resultante de la hipotensión materna y al descenso del flujo sanguíneo fetal-placentario y del aporte de oxígeno/nutrientes al feto. En un estudio en el que se administró fosinopril a ratas hembras antes de aparearse y durante la gestación, hubo una mayor incidencia de crías fallecidas durante la lactancia. Se ha demostrado que el medicamento atraviesa la placenta y se excreta en la leche.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Croscarmelosa de sodio
Almidón de maíz pregelatinizado
Celulosa microcristalina
Glicerol dibehenato

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Blísteres y frascos cerrados:
2 años.

Fascos, tras la apertura del envase:
100 días.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Blísteres: Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Fascos (PP): Mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres (Aluminio/PVC/PA/Aluminio): 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 y 100 comprimidos
Fascos (PP con tapa de LDPE con desecante): 50, 100, 250 y 500 comprimidos.

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

Aurovitas Spain, S.A.U.
Avda. de Burgos, 16-D
28036 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

71.033

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

Fecha de la primera autorización: Diciembre 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2017