

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FOSICOMBI 20 mg+12,5 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 20 mg di fosinopril sale sodico (pari a 19,8 mg di fosinoprilato) e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Eccipienti con effetti noti: lattosio e sodio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rotonda, biconvessa con una barra di frattura su una faccia e di colore pesca.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Fosicombi è indicato nel trattamento dell'ipertensione arteriosa in pazienti per i quali è indicata l'associazione terapeutica.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Iperensione arteriosa: una compressa di FOSICOMBI al giorno, preferibilmente al mattino. La maggior parte dei pazienti risponde a questa posologia, tuttavia, qualora si ritenga opportuno ottenere un ulteriore decremento della pressione arteriosa, la posologia giornaliera può essere raddoppiata. Tale schema posologico è valido anche per i pazienti anziani.

FOSICOMBI può essere somministrato a pazienti con lieve o moderata alterazione della funzionalità renale (clearance della creatinina superiore a 30 ml/minuto) (vedere paragrafo 4.4).

#### 4.3 Controindicazioni

FOSICOMBI è controindicato in pazienti anurici o con ipersensibilità ai principi attivi o ad altri ACE-inibitori, ai tiazidici, ad altri farmaci derivati dalle sulfonamidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Il medicinale è controindicato anche in caso di:

- storia di edema angioneurotico associato a pregressa terapia

- con ACE-inibitori;
- edema angioneurotico ereditario/idiopatico (vedere paragrafo 4.4);
- secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6);
- L'uso concomitante di Fosicombi con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Il medicinale contiene lattosio, i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da defici di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere il medicinale.

##### Ipotensione e bilancio elettrolitico

Come altri ACE-inibitori, FOSICOMBI può causare ipotensione soprattutto nei pazienti che ricevano concomitanti terapie antiipertensive. Ipotensione può essere osservata con maggiore frequenza nei pazienti con deplezione di sodio e/o di volume (terapia diuretica, restrizione del sale nella dieta, dialisi, diarrea, vomito).

Tale condizione, laddove esistente, deve essere corretta prima di iniziare la terapia con FOSICOMBI.

In soggetti con scompenso cardiaco congestizio, sia in presenza che in assenza di disfunzione renale, gli ACE-Inibitori possono causare ipotensione eccessiva, talora associata ad iperazotemia od oliguria, sino ad un quadro di insufficienza renale acuta, potenzialmente letale. In questi soggetti la terapia va instaurata sotto attenta sorveglianza medica, preferibilmente in ambiente ospedaliero; i pazienti andranno seguiti soprattutto nel corso delle prime 2 settimane di trattamento ed in occasione degli incrementi della posologia.

I pazienti in trattamento con diuretici dovrebbero essere osservati per la ricerca di segni clinici di modificato bilancio elettrolitico (come secchezza delle fauci, senso di sete, debolezza, letargia, sonnolenza, irrequietezza, dolore o crampi muscolari, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia, nausea, vomito), ma poiché fosinopril riduce la produzione di aldosterone, la sua associazione con idroclorotiazide può minimizzare o annullare l'eventuale incidenza di ipopotassiemia indotta dal diuretico. Il deficit di cloro è di norma lieve e transitorio e non richiede trattamento. L'escrezione di calcio è diminuita con i tiazidici. In alcuni pazienti in trattamento prolungato con tiazidici si sono osservate

modificazioni patologiche delle paratiroidi con ipercalcemia e ipofosfatemia. Non sono state osservate le comuni complicazioni dell'ipoparatiroidismo come la litiasi renale, il riassorbimento osseo e l'ulcera peptica. Prima di effettuare un test di funzionalità paratiroidea occorre interrompere la terapia con tiazidici. I tiazidici inducono un aumento dell'escrezione urinaria di magnesio, che può manifestarsi con un'ipomagnesiemia. I tiazidici possono potenziare l'effetto dei farmaci antipertensivi, e a loro volta possono essere potenziati nell'effetto nel paziente sottoposto a simpaticectomia.

#### Duplica blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplica blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplica blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

#### **Reazioni anafilattoidi**

##### Angioedema della testa e del collo

Con l'impiego di ACE-Inibitori, incluso fosinopril, sono stati riportati casi di angioedema che ha coinvolto le estremità, la faccia, le labbra, le mucose, la lingua, la glottide o la laringe.

L'angioedema con interessamento della lingua, della glottide e/o della laringe può dar luogo all'ostruzione delle vie aeree e talora essere fatale; richiede pertanto la pronta adozione di idonee misure d'emergenza compresa, tra l'altro, l'iniezione sottocutanea di una soluzione 1:1000 di adrenalina (0,3-0,5 ml).

Nel caso di angioedema localizzato ai rimanenti distretti, la terapia deve essere immediatamente sospesa ed il paziente deve essere trattato appropriatamente e tenuto sotto stretto controllo fino alla completa risoluzione del quadro clinico.

Angioedema intestinale: nei pazienti in trattamento con ACE-Inibitori è stato riportato raramente angioedema intestinale. Questi pazienti si presentavano con dolore addominale (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi non c'era storia di angioedema del viso e i livelli di esterasi C-1 erano normali.

L'angioedema è stato diagnosticato tramite TAC addominale o ultrasuoni, o con la chirurgia, e i sintomi si sono risolti dopo la sospensione dell'ACE-Inibitore. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale di pazienti in trattamento con ACE-Inibitori che presentino dolore addominale.

#### Reazioni anafilattoidi durante dialisi/afesi

In pazienti in terapia con ACE-Inibitori sono state osservate, reazioni anafilattoidi durante emodialisi con membrane per dialisi high-flux e durante afesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) eseguita con colonne al destran-solfato. Questi pazienti dovranno essere trattati con particolare attenzione, soprattutto nel caso di reazioni analoghe pregresse. Si raccomanda l'uso di membrane alternative o di altri farmaci antipertensivi.

#### Reazioni anafilattoidi durante desensibilizzazione

In due pazienti in trattamento desensibilizzante al veleno di imenotteri (p. es.: insetti come api, vespe, ecc.), la contemporanea somministrazione di un altro ACE-Inibitore, l'enalapril, ha provocato reazioni anafilattoidi gravi e sostenute. Pertanto in questo caso è necessario usare un antipertensivo di diversa classe.

#### Alterata funzionalità renale

FOSICOMBI può essere somministrato ai pazienti con lieve o moderata alterazione della funzionalità renale (clearance della creatinina superiore a 30 ml/minuto).

In pazienti con grave alterazione della funzionalità renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/minuto), l'impiego di FOSICOMBI, data la presenza del diuretico tiazidico, non è raccomandato.

I pazienti in terapia con fosinopril per i quali sia richiesto anche l'impiego di un diuretico, dovrebbero preferibilmente essere trattati con furosemide.

In pazienti con insufficienza cardiaca congestizia associata ad insufficienza renale, la somministrazione di un ACE-inibitore o di un diuretico tiazidico può causare eccessiva ipotensione, talvolta associata a oliguria o azotemia e, raramente, ad acuta insufficienza renale e morte. In tali pazienti la terapia con FOSICOMBI deve essere effettuata sotto stretto controllo medico.

Nei pazienti ipertesi con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale in monorene, può verificarsi, in corso di terapia con ACE-inibitori, un aumento della creatininemia e dell'azotemia. Tali alterazioni regrediscono con la sospensione della terapia. Aumenti lievi e transitori dell'azotemia e della creatininemia sono possibili occasionalmente anche in pazienti con funzionalità renovascolare apparentemente integra, in particolare se in trattamento contemporaneo con diuretici.

Tale evenienza si verifica più frequentemente in soggetti con

pregressa alterazione della funzione renale. Può essere richiesta una riduzione del dosaggio.

#### Alterata funzionalità epatica

I diuretici tiazidici devono essere usati con cautela nei pazienti con grave alterazione della funzionalità epatica, poiché alterazioni della volemia e degli elettroliti sierici possono portare tali pazienti al coma epatico. In rari casi, gli ACE-Inibitori sono stati associati ad una sindrome che esordiva con ittero colestatico e progrediva verso una necrosi epatica fulminante, talora con esito letale. Il meccanismo di tale quadro clinico non è conosciuto. Pazienti in trattamento con ACE-Inibitori che evidenzino un marcato incremento degli enzimi epatici o ittero devono interrompere il trattamento ed essere opportunamente seguiti dal medico. I pazienti con disfunzione epatica possono sviluppare livelli plasmatici elevati di fosinopril. In uno studio in pazienti con cirrosi alcolica o biliare la clearance totale del fosinopril è risultata diminuita con un'AUC approssimativamente raddoppiata.

#### Alterazioni metaboliche

Nel corso di terapia con diuretici tiazidici, in alcuni pazienti possono insorgere iperuricemia e gotta.

Nei pazienti diabetici gli effetti della terapia insulinica possono essere alterati dai diuretici tiazidici ed una condizione di diabete latente può divenire manifesta. Aumenti della colesterolemia e della trigliceridemia possono verificarsi nel corso della terapia con alte dosi di diuretici tiazidici.

#### Chirurgia-Anestesia

In pazienti sottoposti ad interventi chirurgici, l'uso di FOSICOMBI può aumentare l'effetto ipotensivo degli anestetici e degli analgesici. In tali casi l'ipotensione può essere corretta mediante espansione della volemia.

#### Tosse

Durante trattamento con ACE-inibitori, incluso fosinopril, può comparire tosse secca, non produttiva, che scompare con l'interruzione del trattamento. Nella diagnosi differenziale di tosse, la tosse da ACE-Inibitore deve essere considerata.

#### Neutropenia-Agranulocitosi

Il trattamento con altri ACE-Inibitori è stato, in rari casi, associato ad agranulocitosi e depressione midollare, in particolare in pazienti con associata insufficienza renale e/o collagenopatia (es. LES, sclerodermia) o trattamento con farmaci immunosoppressori. I dati disponibili non sono sufficienti a dimostrare che fosinopril non provochi agranulocitosi. È consigliabile eseguire controlli periodici dei globuli bianchi in pazienti con insufficienza renale e/o collagenopatie e questi pazienti devono essere avvertiti di segnalare immediatamente

qualsiasi indicazione di infezione (come ad esempio mal di gola, febbre) che può essere segno di neutropenia.

Lupus Eritematoso Sistemico: è stato riportato che i diuretici tiazidici possano causare un aggravamento di un LES.

#### Stenosi dell'aorta

FOSICOMBI, come ogni farmaco che riduce le resistenze vascolari, deve essere usato con estrema cautela nei pazienti con stenosi dell'aorta, a causa delle potenziali pericolose conseguenze della riduzione della perfusione coronarica secondaria alla diminuzione della pressione arteriosa.

#### Gravidanza

La terapia con ACE inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza.

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Test anti-doping: l'idroclorotiazide contenuta in questo farmaco può produrre un risultato positivo in un test anti-doping.

#### Popolazione pediatrica

Non sono state ancora stabilite l'efficacia e la sicurezza d'uso di FOSICOMBI nei bambini.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Alcol, barbiturici, narcotici

Si può verificare un potenziamento dell'ipotensione ortostatica indotta dai diuretici tiazidici.

#### Integratori di potassio e diuretici risparmiatori di potassio

Fosinopril può diminuire le perdite di potassio causate dai diuretici tiazidici. I diuretici risparmiatori di potassio (spironolattone, amiloride, triamterene etc.) o gli integratori di potassio possono aumentare il rischio di iperkalemia. Pertanto, tali agenti, qualora indicati, devono essere somministrati con cautela in associazione con FOSICOMBI, controllando frequentemente i livelli sierici di potassio.

#### Litio

In pazienti in contemporanea terapia con litio ed ACE-inibitori sono stati rilevati aumenti dei livelli sierici di litio e sintomi di tossicità.

Poiché la clearance renale del litio è ridotta dai diuretici tiazidici,

si consiglia estrema cautela nel somministrare FOSICOMBI a pazienti in terapia con litio, controllandone frequentemente i livelli sierici.

#### Antiacidi

Idrossido di alluminio, idrossido di magnesio e simeticone possono influenzare l'assorbimento di fosinopril. Pertanto l'assunzione di FOSICOMBI dovrebbe avvenire almeno a due ore di distanza da tali farmaci.

#### Antidiabetici (orali e insulina)

I tiazidi possono elevare i livelli di glucosio nel sangue. Perciò può essere necessario un aggiustamento degli antidiabetici.

#### Antigottosi

Possono essere necessari aggiustamenti dei dosaggi degli antigottosi, dato che l'idroclorotiazide può alzare i livelli dell'uricemia. Può essere necessario un incremento del dosaggio di probenecid o di sulfipirazone.

#### Sali di calcio

I tiazidi possono aumentare la calcemia per diminuita escrezione. In caso di prescrizione di calcio, occorre controllare i livelli di calcio ed eventualmente aggiustarne i dosaggi.

#### Colestiramina e colestipol cloridrato

Possono ritardare o diminuire l'assorbimento di idroclorotiazide. Pertanto FOSICOMBI dovrebbe essere assunto almeno un'ora prima o quattro-sei ore dopo tali farmaci.

#### Inibitori delle prostaglandine

In alcuni pazienti, questi farmaci possono ridurre gli effetti dei diuretici. E' stato inoltre riportato che l'indometacina riduce l'efficacia antipertensiva degli ACE-Inibitori, soprattutto in soggetti con ipertensione a bassa renina. Altri composti antinfiammatori non steroidei (es. acido acetilsalicilico) potrebbero avere effetti simili.

#### Altri diuretici e antipertensivi

Il componente tiazidico di FOSICOMBI può potenziare l'azione di altri antipertensivi, specialmente i bloccanti adrenergici. L'idroclorotiazide può interagire con il diazossido. Occorre controllare la pressione, la glicemia e l'uricemia.

#### ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren:

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

### Farmaci usati in chirurgia

Gli effetti dei rilassanti muscolari non depolarizzanti, dei preanestetici e degli anestetici usati in chirurgia (es. tubocurarina cloridrato, gallamina trietioduro) possono potenziare l'idroclorotiazide e possono richiedersi aggiustamenti del dosaggio. Le alterazioni dell'equilibrio idroelettrolitico devono essere controllate e corrette prima dell'intervento se possibile. Occorre cautela nei pazienti che assumono FOSICOMBI e agenti pressori (es. adrenalina) e che subiscono un intervento chirurgico. Anestetici e preanestetici devono essere somministrati in dosi ridotte e la terapia con idroclorotiazide deve essere interrotta una settimana prima della chirurgia.

### FANS

Quando gli ACE inibitori sono somministrati simultaneamente con farmaci antinfiammatori non steroidei (per es. inibitori selettivi della Cox 2, acido acetilsalicilico a partire da 325 mg/die e FANS non selettivi), si può verificare un'attenuazione dell'effetto antipertensivo.

L'uso concomitante di ACE inibitori e FANS può portare ad un aumentato rischio di peggioramento della funzione renale che comprende possibile insufficienza renale acuta ed aumento dei livelli del potassio sierico specialmente in pazienti con pre-esistente compromessa funzione renale. La combinazione deve essere somministrata con cautela specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale all'inizio della terapia concomitante.

### Interazioni con test di laboratorio

Fosinopril può falsare il risultato della misurazione dei livelli sierici di digossina con il Digi-Tab RIA Kit, facendo risultare valori di digossinemia inferiori al reale. L'idroclorotiazide può causare interferenza con il test diagnostico del bentiromide.

Occorre interrompere la terapia con FOSICOMBI alcuni giorni prima di effettuare i test di funzionalità paratiroidea.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

#### *ACE inibitori:*

L'uso di ACE inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di ACE inibitori è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato



risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio.

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore.

Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio), tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3) e morte del feto.

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto ACE inibitori devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

*Idroclortiazide:*

C'è limitata esperienza con idroclortiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti.

Idroclortiazide attraversa la placenta. In base al suo meccanismo d'azione l'uso di idroclortiazide durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto placentare e può causare effetti fetali e neonatali come ittero, alterazioni del bilancio elettrolitico e trombocitopenia.

Idroclortiazide non deve essere usata per il trattamento dell'edema gestazionale, l'ipertensione gestazionale o la preeclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare senza un effetto benefico sul decorso della malattia.

Idroclortiazide non deve essere usata per il trattamento dell'ipertensione in donne in gravidanza eccetto che in rare situazioni dove nessun altro trattamento potrebbe essere usato.

### Allattamento

*Fosinopril:*

Poiché sono disponibili solo dati molto limitati riguardanti l'uso di fosinopril durante l'allattamento, FOSICOMBI non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento,

specialmente in caso di allattamento di neonati o prematuri.

*Idroclorotiazide:*

Idroclortiazide viene escreta nel latte materno in piccole quantità. I diuretici tiazidici ad alte dosi provocano intensa diuresi che può inibire la produzione di latte. L'uso di FOSICOMBI durante l'allattamento al seno non è raccomandato. Se FOSICOMBI viene assunto durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute ai livelli più bassi possibili.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Sebbene FOSICOMBI non alteri le capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, molto raramente possono manifestarsi effetti indesiderati come vertigini e disturbi alla vista.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti collaterali clinici e le anomalie dei parametri di laboratorio, osservati nel corso della terapia antipertensiva a lungo termine con fosinopril ed idroclorotiazide, non sono risultati significativamente diversi da quelli osservati dopo somministrazione dei singoli componenti.

Nel corso degli studi clinici condotti con FOSICOMBI e con gruppo di controllo placebo (durata del trattamento due mesi), l'incidenza di effetti collaterali nei pazienti anziani (età superiore o uguale a 65 anni) è stata simile a quella osservata nei soggetti più giovani mentre l'interruzione della terapia per effetti indesiderati o anomalie di laboratorio è stata del 3,5% tra i pazienti trattati con fosinopril/HCTZ e del 4,3% nei pazienti trattati con placebo. Generalmente, gli effetti collaterali osservati sono stati di grado lieve e transitori. In tali studi clinici controllati, gli effetti indesiderati (non necessariamente correlati al trattamento) osservati con maggiore frequenza (sono stati i seguenti: cefalea, tosse, astenia, vertigini, infezioni delle alte vie respiratorie, dolore muscolo scheletrico

Altri effetti indesiderati clinici, osservati con minore frequenza (0,5-2%), sono di seguito riportati:

<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Dolore toracico, debolezza, febbre
<b>Patologie Cardiache/Patologie vascolari</b>	ipotensione ortostatica, edema, flushing, disturbi del ritmo, sincope.
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Prurito, rash

<b>Patologie endocrine/ Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Disfunzione sessuale, alterazioni della libido
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Nausea e vomito, diarrea, dispepsia/bruciore, dolore addominale, gastrite/esofagite
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Angioedema
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Mialgia/crampi muscolari
<b>Disturbi psichiatrici/ Patologie del sistema nervoso</b>	Sonnolenza, depressione, torpore/parestesia
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Sinusopatia, faringite, rinite
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	Tinnito
<b>Patologie renali e urinarie</b>	Pollachiuria, disuria.
<b>Esami diagnostici</b>	Elettroliti, acido urico, glucosio, magnesio, colesterolo, trigliceridi, calcio. Neutropenia

Altri effetti indesiderati osservati con fosinopril o idroclorotiazide assunti separatamente includono:

<b>Patologie cardiache</b>	Angina/infarto del miocardio. ,
<b>Patologie vascolari</b>	Claudicatio, ipotensione.
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Orticaria, fotosensibilità.
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Gotta.
<b>Patologie gastrointestinale</b>	Pancreatite, ittero (colestatico), epatite.
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Anemia aplastica, agranulocitosi, leucopenia, trombocitopenia, anemia emolitica, linfadenopatia.
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Angioite necrotizzante, sindrome di Stevens- Johnson, disturbi respiratori (inclusa polmonite ed

	edema polmonare), porpora.
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Artralgia.
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Vertigine, sensazione di testa leggera, parestesia, accidenti cerebrovascolari.
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Broncospasmo.
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	Disturbi del visus, disgeusia.
<b>Patologie renali e urinarie</b>	Insufficienza renale.
<b>Esami diagnostici</b>	Livelli aumentati di transaminasi, LDH, fosfatasi alcalina e bilirubina.

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio a seguito di somministrazione di FOSICOMBI. Il trattamento del sovradosaggio è sintomatico e di supporto. Se l'ingestione è recente, si suggerisce l'esecuzione di una lavanda gastrica.

Disidratazione, squilibrio elettrolitico, ipotensione e coma da sovradosaggio di diuretico devono essere trattati con le terapie standard.

Fosinopril è scarsamente eliminato sia dall'emodialisi che dalla dialisi peritoneale. Il grado di rimozione dell'idroclorotiazide tramite emodialisi non è stato stabilito.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori e diuretici

Codice ATC: C09BA09

Fosinopril sale sodico è idrolizzato dalle esterasi epatiche nella forma attiva, fosinoprilato, inibitore competitivo dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE).

Tale enzima catalizza la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II, potente sostanza vasocostrittrice. L'angiotensina II stimola, inoltre, la secrezione di aldosterone dalla corteccia surrenalica. Sebbene si ritenga che il meccanismo d'azione primario del fosinopril consista nell'azione di controllo del sistema renina-angiotensina-aldosterone, il farmaco esplica un effetto ipotensivo anche in pazienti ipertesi con bassi livelli plasmatici di renina.

A differenza degli altri ACE-inibitori, eliminati principalmente per via renale, fosinopril possiede una duplice via di eliminazione epatica e renale; fosinopril infatti nei soggetti normali viene eliminato in maniera bilanciata attraverso i due emuntori all'incirca nella stessa misura.

*Informazioni aggiuntive:*

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica,

malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico ed agisce aumentando, in quantità approssimativamente equivalenti, l'escrezione tubulare degli elettroliti sodio e cloro. La ridotta disponibilità di sodio, a seguito dell'effetto natriuretico causato dall'idroclorotiazide, determina un aumento dell'attività reninica plasmatica e produce pertanto un miglior substrato d'attività per il fosinopril aumentandone l'effetto antipertensivo. La natriuresi provoca inoltre una perdita secondaria di bicarbonato e potassio. Quest'ultima è attenuata dalla somministrazione contemporanea di fosinopril.

L'effetto antipertensivo del fosinopril e dell'idroclorotiazide è di tipo additivo. Dopo sospensione del trattamento con FOSICOMBI non si osserva alcun aumento repentino della pressione arteriosa. L'effetto antipertensivo della terapia con FOSICOMBI si raggiunge in 2-6 ore e si mantiene per 24 ore. L'ipotensione posturale sintomatica non è frequente, ma può manifestarsi in pazienti con deplezione idrica e/o salina.

Con l'idroclorotiazide, la diuresi inizia in 2 ore, con un picco di effetto dopo circa 4 ore; l'azione persiste per 6-12 ore.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale di FOSICOMBI, fosinoprilato ed idroclorotiazide raggiungono concentrazioni plasmatiche massime rispettivamente in 3 e 1,5-5 ore, indipendentemente dalla dose somministrata. La conversione in fosinoprilato può essere rallentata nei pazienti con disfunzione epatica, condizione che tuttavia non influisce sull'entità della conversione stessa. Dopo dosi singole e multiple, i parametri farmacocinetici del fosinoprilato (es. C<sub>max</sub>, AUC) sono direttamente proporzionali alle dosi somministrate di fosinopril. Come evidenziato dal confronto dei valori di AUC delle concentrazioni sieriche di fosinoprilato dopo somministrazione orale ed endovenosa e dai valori di recupero urinario dell'idroclorotiazide, la percentuale di assorbimento di fosinopril è pari a 30%-40% e quella di idroclorotiazide è pari a 70%-80%. Il fosinoprilato è altamente legato alle proteine plasmatiche (≥95%) ma in modo trascurabile alle componenti cellulari del sangue.

In studi condotti su volontari sani la velocità e il grado di assorbimento di fosinopril o di idroclorotiazide, somministrati singolarmente, sono risultati simili alla velocità e grado di assorbimento dei due componenti somministrati contemporaneamente, o della loro associazione in FOSICOMBI.

La presenza di cibo nel tratto gastrointestinale non modifica sostanzialmente l'assorbimento del fosinopril, ma può rallentarne la velocità. L'assorbimento dell'idroclorotiazide è aumentato dai farmaci che rallentano la motilità gastrointestinale.

Dopo somministrazione orale di fosinopril, circa metà della dose assorbita è eliminata nelle urine e la restante nelle feci. In soggetti ipertesi con funzione renale ed epatica normali sottoposti a dosi ripetute di fosinopril, l'emivita di accumulo del fosinoprilato è di circa 11,5 ore. Fosinopril è scarsamente dializzabile. La clearance del fosinoprilato tramite emodialisi e dialisi peritoneale è rispettivamente del 2% e del 7% della clearance dell'urea.

Idroclorotiazide non viene metabolizzata ed è rapidamente eliminata per via renale.

Il suo legame alle proteine plasmatiche è del 68% e l'emivita media va da 5 a 15 ore.

Studi nell'animale indicano che fosinopril e fosinoprilato non attraversano la barriera ematoencefalica, ma il fosinoprilato attraversa la placenta nelle femmine gravide. Nella donna, l'idroclorotiazide attraversa liberamente la placenta, con livelli simili a quelli circolanti nella madre.

Disfunzione renale: la clearance del fosinoprilato è ridotta a circa la metà in questi pazienti rispetto a quelli con funzione renale normale mentre assorbimento, biodisponibilità e legame proteico risultano inalterati. La clearance del fosinoprilato non è legata al grado di disfunzione renale, dato che l'eliminazione renale diminuita è vicariata da un aumento di quella epato-biliare. In questi casi si osserva un'AUC meno che doppia del normale, anche in caso di malattia renale terminale con ClCr al di sotto di 10 ml/min. Con una ClCr < 20 ml/min l'idroclorotiazide subisce un aumento dell'emivita di eliminazione fino a 21 ore.

Disfunzione epatica: non si osserva apprezzabile diminuzione di idrolisi del fosinopril, se non, eventualmente, nella sua velocità. La clearance del fosinoprilato è ridotta a circa la metà rispetto a soggetti con funzione epatica normale.

Anziani: l'AUC dell'idroclorotiazide è risultata aumentata dopo dosi multiple.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi eseguiti su ratti, l'associazione di fosinopril e idroclorotiazide a dosaggi 25/25 mg/kg e 125/125 mg/kg è

risultata tossica per la madre, ma non sono stati riscontrati effetti embriotossici, fetotossici o teratogenetici a dosi fino a 125/125 mg/kg/die.

L'associazione di fosinopril e idroclorotiazide non è risultata mutagena, come stabilito dal test di Ames, dal test di mutazione per il linfoma di topo, dal test citogenetico per il carcinoma ovarico dell'hamster cinese e dal test in vivo del micronucleo di topo.

In studi di tossicità a sei mesi su ratti (fosinopril/idroclorotiazide 25/25 mg/kg, 100/100 mg/kg; fosinopril 100 mg/kg, idroclorotiazide 100 mg/kg) e su cani (fosinopril/idroclorotiazide 12/12 mg/kg, 50/50 mg/kg; fosinopril 50 mg/kg, idroclorotiazide 50 mg/kg) la maggior parte degli effetti osservati negli animali trattati con l'associazione, sono stati riscontrati anche dopo somministrazione dei singoli componenti.

In studi su ratti e topi fosinopril non è risultato carcinogenico a dosi fino a 400 mg/kg/die. In studi su topi femmine, idroclorotiazide non ha mostrato effetti carcinogenici a dosi fino a 600 mg/kg/die o in ratti di entrambi i sessi a dosi fino a 100 mg/kg/die. Epatocarcinogenicità, non imputabile con certezza all'idroclorotiazide, è stata evidenziata in topi maschi. Idroclorotiazide non ha mostrato potenziale carcinogenicità nell'uomo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio idrato, lattosio anidro, sodio croscarmellose, povidone, sodio stearil fumarato, ossido di ferro rosso, ossido di ferro giallo.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità.**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura ambiente ed al riparo dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Astuccio da 14 compresse in blister.

### **6.6 Precauzioni particolari per l'uso**

Nessuna istruzione particolare.



**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. - Via Sette Santi, 3 - Firenze

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A.I.C. 029020017

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 22 giugno 1995

Data del rinnovo più recente: 22 giugno 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**