

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fosinopril e Idroclorotiazide Aurobindo 20 mg + 12,5 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 20 mg di fosinopril sodico e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Eccipiente con effetti noti: Ogni compressa contiene 238,776 mg di lattosio (anidro).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse color pesca, rotonde, biconvesse, non rivestite marcate con "C 85" su un lato e una linea di incisione profonda sull'altro lato. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

Fosinopril e Idroclorotiazide Aurobindo è indicato per il trattamento dell'ipertensione essenziale nei pazienti che non hanno risposto in maniera adeguata al trattamento con fosinopril in monoterapia.

La dose fissa può inoltre sostituire l'associazione di 20 mg di fosinopril e 12,5 mg di idroclorotiazide nei pazienti che sono stati stabilizzati con i singoli principi attivi somministrati nelle stesse proporzioni come medicinali separati.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Uso orale.

La compressa deve essere ingerita con una quantità sufficiente di liquido (ad es. un bicchiere d'acqua).

L'associazione in dose fissa non è adatta per la terapia iniziale.

Si raccomanda la titolazione della dose individuale dei due componenti. Se clinicamente appropriato, può essere preso in considerazione il passaggio diretto dalla monoterapia all'associazione fissa.

Adulti: la dose abituale è una compressa una volta al giorno.

Compromissione renale: nei pazienti con compromissione renale (clearance della creatinina >30 ml/min e <80 ml/min) l'adeguamento della dose deve essere condotto con particolare attenzione e si raccomanda la titolazione della dose individuale con i singoli componenti prima di utilizzare l'associazione fissa. Fosinopril e Idroclorotiazide Aurobindo è controindicato nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Compromissione epatica: nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non è necessario un adeguamento iniziale della dose. Fosinopril e Idroclorotiazide Aurobindo è controindicato nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Pazienti anziani: non è necessario un adeguamento della dose iniziale.

Bambini e adolescenti: Fosinopril e Idroclorotiazide Aurobindo non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età a causa della mancanza di dati su sicurezza ed efficacia (vedere paragrafo 4.4).

### 4.3 Controindicazioni

#### ***Fosinopril***

- Ipersensibilità al fosinopril, a qualsiasi ACE inibitore o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Anamnesi di angioedema associato a precedente terapia con ACE inibitori
- Angioedema ereditario o idiopatico
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- L'uso concomitante di Fosinopril e Idroclorotiazide Aurobindo con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (GFR <60 ml/min 1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

#### ***Idroclorotiazide***

- Ipersensibilità all'idroclorotiazide o a qualsiasi derivato delle sulfonamidi
- Compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min)
- Compromissione epatica grave/encefalopatia epatica.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### ***Fosinopril***

##### *Ipotensione sintomatica*

In pazienti con ipertensione non complicata è stata osservata raramente ipotensione sintomatica. In pazienti ipertesi che assumono fosinopril, l'ipotensione si manifesta prima in quelli con deplezione di volume (ad es. per una terapia diuretica, una dieta con restrizione di sali, dialisi, diarrea o vomito) o se c'è evidenza di grave ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafo 4.5 e 4.8). In pazienti con insufficienza cardiaca, con o senza insufficienza renale associata, è stata osservata ipotensione sintomatica. Il rischio è maggiore in pazienti con insufficienza cardiaca più grave, evidenziata dall'uso di alte dosi di diuretici dell'ansa, iponatremia o funzione renale compromessa. I pazienti ad aumentato rischio di ipotensione sintomatica devono essere strettamente monitorati all'inizio del trattamento e all'aggiustamento della dose. Questo vale anche per i pazienti con cardiopatia ischemica o con patologie cerebrovascolari nei quali una sostanziale diminuzione della pressione arteriosa può portare a infarto del miocardio o a un accidente cerebrovascolare.

Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, deve essere somministrata un'infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Una risposta ipotensiva temporanea non rappresenta una controindicazione per la somministrazione di dosi successive, che possono essere somministrate generalmente senza difficoltà una volta che la pressione sanguigna sia aumentata dopo l'espansione volêmica.

In alcuni pazienti che soffrono di insufficienza cardiaca e che hanno una pressione sanguigna normale o bassa, con fosinopril si può verificare un ulteriore abbassamento pressorio. Questo effetto è previsto e non è generalmente motivo di interruzione della terapia. Se l'ipotensione diviene sintomatica, può essere necessario ridurre la dose di fosinopril o interrompere del tutto il trattamento.

##### *Stenosi dell'aorta e della valvola mitrale/cardiomiopatia ipertrofica*

Come per altri ACE inibitori, il fosinopril deve essere somministrato con cautela a pazienti con stenosi della valvola mitrale e ostruzione del flusso in uscita del ventricolo sinistro quale stenosi aortica o cardiomiopatia ipertrofica.

##### *Compromissione della funzione renale*

Vedere paragrafi 4.2 e 4.3.

In pazienti con insufficienza cardiaca, l'ipotensione che segue l'inizio della terapia con ACE inibitori può causare un'ulteriore compromissione della funzione renale. In questa situazione è stata segnalata un'insufficienza renale acuta, generalmente reversibile.

In alcuni pazienti con stenosi bilaterale delle arterie renali o stenosi dell'arteria di un rene solitario trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, sono stati osservati incrementi dell'urea nel sangue e della creatinina sierica, effetti che erano generalmente reversibili con l'interruzione del trattamento. Questo rischio è particolarmente elevato in pazienti con insufficienza renale. Qualora sia presente anche ipertensione reno-vascolare c'è anche un rischio aumentato di grave ipotensione e insufficienza renale. In questi pazienti il trattamento deve essere avviato sotto stretto controllo medico alla dose più bassa e con prudente adeguamento della dose. Poiché il trattamento con diuretici può contribuire a queste condizioni, questi devono essere interrotti e la funzione renale monitorata nelle prime settimane della terapia con fosinopril.

Alcuni pazienti ipertesi senza alcuna apparente malattia renovascolare pre-esistente hanno sviluppato aumenti dell'urea ematica e della creatinina sierica, generalmente modesti e transitori, in particolar modo se il fosinopril è stato somministrato in concomitanza con un diuretico. Ciò è più probabile che si verifichi in pazienti con alterazione della funzionalità renovascolare pre-esistente. Può essere necessario ridurre la dose o interrompere il trattamento con il diuretico e/o il fosinopril.

#### *Pazienti con trapianto di rene*

Poiché non c'è esperienza nell'uso di fosinopril in pazienti sottoposti di recente a trapianto di rene, la somministrazione di fosinopril non è raccomandata in questo gruppo di pazienti.

#### *Ipersensibilità/Angioedema*

Nei pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, incluso il fosinopril, è stato segnalato raramente angioedema del viso, degli arti, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe. Ciò può avvenire in ogni momento nel corso della terapia. In tali casi l'uso di fosinopril deve essere interrotto immediatamente, devono essere istituite misure adeguate e un monitoraggio appropriato per assicurare una completa remissione dei sintomi. Anche in quei casi nei quali sia coinvolto il rigonfiamento della sola lingua (senza effetti negativi sulla respirazione), i pazienti possono necessitare di un prolungato periodo di osservazione in quanto il trattamento con antistaminici e corticosteroidi può non essere adeguato.

Molto raramente, sono stati segnalati casi di decessi dovuti ad angioedema associati a edema della laringe o della lingua. Tuttavia è probabile che in pazienti con coinvolgimento della lingua, glottide o laringe si verifichi ostruzione delle vie aeree, in particolare in pazienti con anamnesi di interventi chirurgici alle vie aeree. In questi casi si devono adottare immediatamente misure di emergenza (che possono includere somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento della pervietà delle vie aeree). Il paziente deve essere mantenuto sotto stretto controllo medico fino alla completa e stabile risoluzione dei sintomi.

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina causano una maggiore frequenza di angioedema nei pazienti neri piuttosto che nei pazienti non neri.

Come con altri ACE inibitori, l'effetto antiipertensivo del fosinopril può essere minore nei pazienti neri piuttosto che nei non neri, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di stati di bassa renina nella popolazione nera ipertesa.

Pazienti con anamnesi di angioedema non associato alla terapia con un ACE inibitore possono avere un più alto rischio di sviluppare angioedema durante l'assunzione di un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.3).

#### *Reazioni anafilattoidi in pazienti in emodialisi*

In pazienti dializzati con membrane ad alto flusso (ad es. AN 69) e trattati in concomitanza con un ACE inibitore sono state segnalate reazioni anafilattoidi. In questi pazienti si dovrebbe considerare l'impiego di una diversa membrana di dialisi o una classe differente di antiipertensivi.

#### *Reazioni anafilattoidi durante la LDL (lipoproteine a bassa densità) aferesi*

Raramente pazienti che assumono ACE inibitori nel corso dell'aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato sono incorsi in reazioni anafilattoidi che li hanno messi in pericolo di morte.

Queste reazioni sono state evitate con la sospensione temporanea della terapia con l'ACE inibitore prima di ogni aferesi.

#### *Desensibilizzazione*

Pazienti che assumevano ACE inibitori durante il trattamento desensibilizzante (ad es. veleno di imenotteri) hanno sofferto di reazioni anafilattoidi. Nello stesso gruppo di pazienti, queste reazioni sono state evitate con la sospensione temporanea degli ACE inibitori, ma sono ricomparse dopo riassunzione involontaria del medicinale.

#### *Insufficienza epatica*

Molto raramente, gli ACE inibitori sono stati associati con una sindrome che inizia con ittero colestatico e progredisce in necrosi epatica fulminante e (talvolta) morte. Il meccanismo responsabile di questa sindrome non è noto. I pazienti che assumono fosinopril e sviluppano ittero o aumenti marcati di enzimi epatici devono interrompere il fosinopril e ricevere un appropriato follow-up medico di trattamento.

#### *Neutropenia/agranulocitosi*

In pazienti che assumevano ACE inibitori sono state segnalate neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia. In pazienti con funzione renale normale senza altre complicanze, raramente si verifica neutropenia. Neutropenia e agranulocitosi sono reversibili dopo l'interruzione del trattamento con l'ACE inibitore. Il fosinopril deve essere impiegato con estrema cautela in pazienti con malattia vascolare del collagene, pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva, pazienti in trattamento con allopurinolo o procainamide e pazienti che presentano una combinazione di questi fattori complicanti, in particolare se c'è una pre-esistente compromissione della funzione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato gravi infezioni, che in alcuni casi non hanno risposto a terapia antibiotica intensiva. Se viene usato fosinopril in tali pazienti, si consiglia un monitoraggio del numero di globuli bianchi e i pazienti devono essere avvisati di segnalare ogni segno di infezione.

#### *Tosse*

Con l'uso di ACE inibitori è stata segnalata tosse. La tosse è tipicamente non produttiva, persistente e si risolve con l'interruzione della terapia. La tosse indotta da ACE inibitori deve essere considerata parte della diagnosi differenziale della tosse.

#### *Chirurgia/Anestesia*

In pazienti sottoposti a un intervento o ad anestesia con medicinali che producono ipotensione, il fosinopril può indurre un blocco della formazione di angiotensina II secondario al rilascio compensatorio di renina. Se si verifica ipotensione e si ritiene sia dovuta a questo meccanismo, questa può essere corretta mediante espansione volemica.

#### *Iperkaliemia*

In alcuni pazienti trattati con ACE inibitori, incluso il fosinopril, sono stati osservati aumenti del potassio sierico. I pazienti a rischio di iperkaliemia includono quelli con insufficienza renale, diabete mellito o quelli che assumono diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, o quei pazienti che assumono altri farmaci associati ad aumenti del potassio sierico (ad es. eparina). Qualora si ritenga opportuna la contemporanea assunzione degli agenti sopra menzionati, è raccomandato un regolare monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

#### *Pazienti diabetici*

Nei diabetici trattati con antidiabetici orali o insulina, il controllo glicemico deve essere attentamente monitorato durante il primo mese del trattamento con un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.5).

#### *Gravidanza*

Gli ACE inibitori non devono essere iniziati durante la gravidanza. 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 interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

#### *Duplici 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 duplice 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 duplice 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.

### ***Idroclorotiazide***

#### *Compromissione della funzionalità renale*

Nei pazienti con patologia renale, le tiazidi possono accelerare la comparsa di azotemia. Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale possono svilupparsi effetti cumulativi del principio attivo. Qualora si evidenzino una progressiva compromissione renale, come indicato dall'innalzamento dell'azoto non proteico, è necessaria un'attenta rivalutazione della terapia, tenendo in considerazione l'interruzione della terapia diuretica (vedere paragrafo 4.3)

#### *Compromissione della funzionalità epatica*

Le tiazidi devono essere utilizzate con cautela nei pazienti con funzionalità epatica compromessa o malattia epatica progressiva, poiché alterazioni secondarie dell'equilibrio idrico e dell'equilibrio elettrolitico possono degenerare in coma epatico (vedere paragrafo 4.3).

#### *Effetti metabolici ed endocrini*

La terapia tiazidica può compromettere la tolleranza al glucosio. Nei diabetici può essere necessario un adeguamento della dose di insulina o di ipoglicemizzanti orali. Il diabete mellito latente può manifestarsi durante la terapia tiazidica.

Una terapia tiazidica diuretica è stata associata ad elevati livelli di colesterolo e trigliceridi. In alcuni pazienti in trattamento con diuretici tiazidici si possono verificare iperuricemia o gotta conclamata.

#### *Disturbi dell'equilibrio elettrolitico*

Come per qualsiasi paziente in trattamento con diuretici, gli elettroliti sierici devono essere misurati ad intervalli appropriati.

I tiazidi, incluso l'idroclorotiazide, possono causare uno squilibrio idrico o elettrolitico (ipokaliemia, iponatriemia e alcalosi ipocloremica). Segni indicatori dello squilibrio idrico o elettrolitico sono secchezza delle fauci, sete, debolezza, letargia, sonnolenza, irrequietezza, mialgia o crampi, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastrointestinali (come nausea o vomito).

Sebbene con l'utilizzo di diuretici tiazidici si possa sviluppare ipokaliemia, la terapia concomitante con fosinopril può ridurre l'ipokaliemia indotta da diuretici. Il rischio di ipokaliemia è maggiore nei pazienti con cirrosi epatica, nei pazienti con diuresi rapida, in coloro che stanno assumendo una quantità inadeguata di elettroliti per via orale e nei pazienti che stanno assumendo una terapia concomitante con corticosteroidi o ACTH (vedere paragrafo 4.5).

Con climi caldi, i pazienti edematosi possono sviluppare iponatriemia. Il deficit di cloro è generalmente lieve e solitamente non necessita di terapia.

I tiazidi possono diminuire l'escrezione urinaria di calcio e possono causare un innalzamento intermittente e lieve dei livelli sierici di calcio in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio. Un'ipercalcemia marcata può essere una prova di un iperparatiroidismo nascosto. Le tiazidi devono essere sospese prima di effettuare gli esami di funzionalità paratiroidea. È stato dimostrato che i tiazidi causano un innalzamento dell'escrezione urinaria di magnesio, che può causare ipomagnesiemia.

#### *Reazioni di fotosensibilità*

Con i diuretici tiazidici sono stati riferiti casi di reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.8). Se la reazione di fotosensibilità si verifica durante il trattamento, se ne raccomanda l'interruzione. Se si ritiene

necessaria una nuova somministrazione del diuretico, si raccomanda di proteggere le aree esposte al sole o ai raggi UVA artificiali.

#### *Sultopride*

In generale, l'associazione di sultopride e fosinopril/idroclorotiazide non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

#### *Test antidoping*

L'idroclorotiazide contenuta in questo medicinale può causare un risultato positivo ai test antidoping.

#### *Altro*

Possono verificarsi reazioni di ipersensibilità nei pazienti con o senza un'anamnesi di allergia o asma bronchiale. È stata segnalata la possibilità di esacerbazione o attivazione del lupus eritematoso sistemico.

#### ***Fosinopril/idroclorotiazide***

##### *Ipotensione e disturbi sull'equilibrio idrico/elettrolitico*

Dopo la prima dose di fosinopril/idroclorotiazide a volte può svilupparsi ipotensione sintomatica. Nei pazienti ipertesi il rischio di ipotensione è maggiore in presenza di squilibrio idrico o elettrolitico (come deplezione di volume, iponatriemia, alcalosi ipocloremica, ipomagnesiemia o ipokaliemia) che può svilupparsi in seguito a terapia diuretica, dieta a basso contenuto di sali o dialisi o in caso di diarrea o vomito concomitanti. In questi pazienti i livelli di elettroliti sierici devono essere misurati ad intervalli fissi.

I pazienti ad aumentato rischio di ipotensione sintomatica devono essere strettamente monitorati all'inizio della terapia e all'adeguamento della dose.

È richiesta particolare attenzione quando vengono trattati pazienti con cardiopatia ischemica o patologie cerebrovascolari, perché un'eccessiva caduta della pressione può causare infarto miocardico o accidente cerebrovascolare.

Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e deve ricevere un'infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Una risposta ipotensiva transitoria non rappresenta una controindicazione per ulteriori dosi. Una volta efficacemente ristabiliti il volume e la pressione sanguigna, la terapia può essere probabilmente ripresa a dosi ridotte o semplicemente continuando con uno solo dei componenti in monoterapia.

Come per altri vasodilatatori, occorre esercitare cautela quando fosinopril/idroclorotiazide viene somministrato a pazienti con stenosi aortica o cardiomiopatia ipertrofica.

##### *Funzionalità renale compromessa*

I tiazidici non sono efficaci nei pazienti con clearance della creatinina al di sotto di 30 ml/min (in altre parole, compromissione renale moderata o grave) (vedere paragrafo 4.3). Fosinopril/idroclorotiazide non deve essere somministrato a pazienti con clearance della creatinina di 30-80 ml/min fino a quando non è chiaro, dagli aggiustamenti di dose dei componenti separati, che le dosi presenti nell'associazione sono necessarie.

Alcuni pazienti senza una evidente patologia renovascolare preesistente hanno sviluppato un aumento lieve e transitorio dell'urea ematica e della creatinina sierica quando il fosinopril è stato somministrato in concomitanza con un diuretico. Se ciò accade durante l'uso di fosinopril/idroclorotiazide, allora il trattamento deve essere sospeso. È possibile riprendere il trattamento con una dose ridotta oppure si può ricorrere alla monoterapia, se appropriato.

##### *Rischio di ipokaliemia*

L'associazione di un ACE inibitore e di un diuretico non risparmiatore di potassio non esclude la possibilità di ipokaliemia, in particolare in pazienti diabetici o con compromissione renale. Il potassio sierico deve essere monitorato regolarmente.

##### *Neutropenia/agranulocitosi*

L'associazione a dosi fisse di fosinopril e idroclorotiazide deve essere sospesa se si osserva o si sospetta neutropenia (conta dei neutrofili inferiore a 1000/mm<sup>3</sup>).

## *Litio*

In generale, l'associazione di litio e fosinopril/idroclorotiazide non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

## *Bambini e adolescenti*

Fosinopril/idroclorotiazide non è raccomandato per i bambini e gli adolescenti al di sotto dei 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e l'efficacia (vedere paragrafo 4.4).

**Lattosio:** Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Sono state riferite le seguenti interazioni tra fosinopril, altri ACE inibitori o prodotti contenenti idroclorotiazide.

### ***Fosinopril***

#### Associazioni non raccomandate

*Integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altri medicinali associati ad aumenti del potassio sierico (ad es. eparina) (vedere paragrafo 4.4)*

Sebbene negli studi clinici il potassio sierico sia rimasto di solito entro i limiti normali, in alcuni pazienti può verificarsi iperkaliemia. I fattori di rischio per lo sviluppo di iperkaliemia includono insufficienza renale, diabete mellito e uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (ad es. spironolattone, triamterene o amiloride), integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio e medicinali associati ad aumenti del potassio sierico (ad es. eparina). L'uso di questi prodotti, in particolare in pazienti con compromissione della funzionalità renale, può portare ad un significativo aumento del potassio sierico.

Se il fosinopril sodico è somministrato con un diuretico che previene la perdita di potassio, l'ipokaliemia indotta da diuretici può essere migliorata.

#### Associazioni che richiedono precauzioni d'uso

##### *Diuretici*

Quando è aggiunto un diuretico alla terapia di un paziente trattato con fosinopril sodico l'effetto antiipertensivo è di solito additivo.

I pazienti che sono già in terapia con diuretici e specialmente in coloro i quali la terapia diuretica è stata recentemente istituita, possono occasionalmente essere soggetti ad un'eccessiva riduzione della pressione sanguigna nel momento in cui è aggiunto il fosinopril sodico. La possibilità di ipotensione sintomatica con fosinopril sodico può essere minimizzata iniziando la terapia di associazione e aggiustando la dose sotto stretto controllo medico (vedere paragrafo 4.4).

##### *Antidiabetici*

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE inibitori e medicinali antidiabetici (insuline, ipoglicemizzanti orali) può causare un aumentato effetto di diminuzione del glucosio nel sangue con rischio di ipoglicemia. Sembra che questo fenomeno si verifichi più probabilmente durante le prime settimane di trattamento combinato e in pazienti con compromissione renale.

#### Associazioni da tenere in considerazione

##### *Alfa-bloccanti*

L'uso concomitante di alfa-bloccanti può aumentare gli effetti antiipertensivi del captopril e aumentare il rischio di ipotensione ortostatica.

##### *Altri agenti antiipertensivi*

L'associazione con altri agenti antiipertensivi come beta-bloccanti, metildopa, calcioantagonisti e diuretici può incrementare l'efficacia antiipertensiva. L'uso concomitante con nitroglicerina e altri nitrati o altri vasodilatatori, può ridurre ulteriormente la pressione sanguigna.

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 antinfiammatori non steroidei (FANS) incluso acido acetilsalicilico >300 mg/die*

La somministrazione cronica di FANS può ridurre gli effetti antiipertensivi di un ACE inibitore. FANS e ACE inibitori esercitano un effetto additivo sull'aumento del potassio sierico e possono causare un deterioramento della funzionalità renale. Questi effetti sono solitamente reversibili. Raramente, può verificarsi una insufficienza renale acuta, particolarmente in pazienti con funzionalità renale compromessa come negli anziani o nei pazienti disidratati.

#### *Oro*

In seguito a somministrazione di oro iniettabile (ad es. sodio aurotiomalato) sono state segnalate reazioni nitritoidi (sintomi di vasodilatazione inclusi vampate, nausea, capogiri e ipotensione, che può essere molto grave) più frequentemente in pazienti trattati con terapia con ACE inibitori.

#### *Simpaticomimetici*

I simpaticomimetici possono ridurre gli effetti antiipertensivi degli ACE inibitori.

#### *Acido acetilsalicilico, trombolitici, beta-bloccanti, nitrati*

Il fosinopril sodico può essere usato in concomitanza con acido acetilsalicilico (a dosi cardiovascolari), trombolitici, betabloccanti e/o nitrati.

#### *Immunosoppressori, citostatici, corticosteroidi sistemici o procainammide, allopurinolo*

L'associazione di fosinopril sodico con medicinali immunosoppressori e/o medicinali che causano leucopenia deve essere evitata.

#### *Alcol*

L'alcol aumenta l'effetto ipotensivo del fosinopril sodico.

#### *Antiacidi*

Gli antiacidi (ad es. alluminio idrossido, magnesio idrossido, dimeticone) possono compromettere l'assorbimento del fosinopril sodico, pertanto la somministrazione dei due medicinali deve avvenire ad almeno due ore di distanza.

#### *Interazioni con analisi di laboratorio*

Il fosinopril sodico può causare falsi bassi valori dei livelli di digossina tramite saggio quando si usa il metodo ad assorbimento di carbone (Kit RIA Digi-Tab® per la digossina).

Si raccomanda la sospensione del trattamento con fosinopril sodico qualche giorno prima di eseguire i test per la funzione paratiroidea.

#### ***Idroclorotiazide***

##### Associazioni non raccomandate

#### *Sultopride*

Aumentato rischio di aritmia ventricolare, soprattutto torsioni di punta.

##### Associazioni che richiedono precauzioni d'uso

*Agenti associati a torsioni di punta (antiaritmici di classe IA (chinidina, idrochinidina, disopiramide), antiaritmici di classe III (amiodarone, dofetilide, ibutilide, sotalolo), alcuni neurolettici (clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina), benzamidi (amisulpride, sulpiride, tiapride), butirofenoni (droperidolo, aloperidolo), altri neurolettici (pimozide), altre sostanze come bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina EV, alofantrina, mizolastina, moxifloxacina, pentamidina, sparfloxacina, vincamina EV, metadone...)*



A causa del rischio di ipokaliemia, deve essere esercitata cautela quando si somministra idroclorotiazide in concomitanza con agenti associati a torsioni di punta (ad es. alcuni antipsicotici e altri agenti noti per indurre torsioni di punta).

*Altri agenti ipokaliemizzanti: amfotericina B (per via parenterale), carbenoxolone, corticosteroidi, corticotropina (ACTH) o lassativi stimolanti*

L'idroclorotiazide può intensificare lo squilibrio elettrolitico, in particolar modo l'ipokaliemia.

*Glicosidi digitalici*

Rischio aumentato di tossicità da digitalici associato a ipokaliemia indotta da tiazidi.

*Metformina*

L'acidosi lattica indotta da metformina può essere innescata dalla possibile compromissione della funzionalità renale indotta da diuretici, in particolare da diuretici dell'ansa. La metformina non deve essere usata quando i livelli di creatinina superano 15 mg/l (135 micromol/l) negli uomini e 12 mg/l (110 micromol/l) nelle donne.

*Mezzi di contrasto iodati*

Aumentato rischio di insufficienza renale acuta, in particolare quando vengono usate dosi elevate di mezzi di contrasto iodati in pazienti disidratati conseguentemente all'uso di diuretici.

*Carbamazepina*

Rischio di iponatriemia sintomatica.

Associazioni da prendere in considerazione

*Sali di calcio*

Con la somministrazione concomitante con diuretici tiazidici, possono verificarsi aumenti nei livelli sierici di calcio a causa della diminuzione nella loro escrezione.

*Resina di colestiramina e colestipolo*

Possono ridurre o ritardare l'assorbimento di idroclorotiazide. Perciò, i diuretici sulfonamidici devono essere assunti almeno 1 ora prima o da 4 a 6 ore dopo questi medicinali.

*Rilassanti muscolari non depolarizzanti (ad es. tubocurarina cloruro)*

Gli effetti di questi agenti possono essere potenziati dall'idroclorotiazide.

***Fosinopril/idroclorotiazide***

Associazioni non raccomandate

*Litio*

Durante la somministrazione concomitante di litio con ACE inibitori sono stati segnalati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare il rischio della tossicità del litio e accrescere il già aumentato rischio della tossicità del litio con gli ACE inibitori. L'uso di fosinopril sodico e idroclorotiazide con litio non è raccomandato, ma se l'associazione si dimostra necessaria si deve eseguire un attento monitoraggio dei livelli sierici del litio (vedere paragrafo 4.4).

*Alfa-bloccanti usati come antiipertensivi (prazosina, timazosina, urapidil)*

Aumentato effetto antiipertensivo. Aumentato rischio di ipotensione ortostatica (effetto additivo).

Associazioni che richiedono precauzioni d'uso

*Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) incluso acido acetilsalicilico  $\geq 3$  g/day*

La somministrazione cronica di FANS può ridurre gli effetti antiipertensivi di un ACE inibitore.

FANS e ACE inibitori esercitano un effetto additivo sull'aumento del potassio sierico e possono causare un deterioramento della funzionalità renale. Questi effetti sono solitamente reversibili.

Raramente, può verificarsi una insufficienza renale acuta, particolarmente in pazienti con funzionalità renale compromessa come negli anziani o nei pazienti disidratati.

*Baclofen*

Aumentato effetto antiipertensivo.

### *Trimetoprim*

La somministrazione concomitante di ACE inibitori e tiazidi con trimetoprim aumenta il rischio di iperkaliemia.

### Associazioni da tenere in considerazione

#### *Amifostina*

Aumentato effetto antiipertensivo.

#### *Antidepressivi triciclici/Antipsicotici/Anestetici*

L'uso concomitante di alcuni medicinali anestetici, antidepressivi triciclici e antipsicotici con gli ACE inibitori può risultare in una ulteriore riduzione della pressione sanguigna (vedere paragrafo 4.4).

#### *Alfa-bloccanti usati in urologia (alfuzosina, doxazosin, prazosina, tamsulosina, terazosina)*

Aumentato effetto ipotensivo. Aumentato rischio di ipotensione ortostatica (effetto additivo).

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

### Gravidanza:

#### *Fosinopril:*

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

L'evidenza epidemiologica riguardo il rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione agli ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza, non è stata conclusiva; comunque, non si può escludere un piccolo aumento del rischio. Le pazienti che intendono programmare una gravidanza devono passare a trattamenti antiipertensivi alternativi, che possiedano un comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che il proseguimento della terapia con ACE inibitori non sia considerata essenziale. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, deve essere intrapresa una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad una terapia di ACE inibitori durante il secondo e terzo trimestre induce fetotossicità (diminuita funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nella ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia). (Vedere paragrafo 5.3). Se si fosse verificata una esposizione ad ACE inibitori a partire dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati di madri che hanno assunto ACE inibitori devono essere posti sotto attenta osservazione per l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### *Idroclorotiazide*

L'esperienza con idroclorotiazide durante la gravidanza è limitata, in particolare durante il primo trimestre.

Gli studi sugli animali sono insufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. Sulla base del meccanismo farmacologico di azione dell'idroclorotiazide il suo uso durante il secondo e il terzo trimestre può compromettere la perfusione fetoplacentare e può causare effetti fetali e neonatali quali ittero, disturbi dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata per edema gestazionale, ipertensione gestazionale o preeclampsia a causa dell'aumento del rischio di riduzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare, senza un effetto benefico nel corso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata per l'ipertensione essenziale in donne in gravidanza ad eccezione di rare situazioni nelle quali non può essere utilizzato alcun altro trattamento.

### Allattamento:

#### *Fosinopril:*

Poiché sono disponibili solo informazioni molto limitate sull'uso di Fosinopril e Idroclorotiazide durante l'allattamento, Fosinopril e Idroclorotiazide non è raccomandato ed è preferibile durante l'allattamento

ricorrere a trattamenti alternativi con profilo di sicurezza meglio stabilito, specialmente quando si allatta un neonato o un neonato pretermine.

#### *Idroclorotiazide:*

L'idroclorotiazide viene escreta nel latte materno in piccole quantità. I tiazidici a dosi elevate possono inibire l'allattamento in quanto causano intensa diuresi. L'uso di Fosinopril e Idroclorotiazide durante l'allattamento non è raccomandato. Se Fosinopril e Idroclorotiazide viene utilizzato durante l'allattamento, la dose deve essere tenuta più bassa possibile.

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

Sebbene non sia previsto che fosinopril/idroclorotiazide abbia effetti diretti, reazioni avverse quali ipotensione, capogiri e vertigini possono interferire con la guida di veicoli o l'uso di macchinari. Ciò accade in particolare all'inizio del trattamento, all'aumento della dose, quando si passa da altri preparati o durante l'uso concomitante di alcol, a seconda della sensibilità individuale.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

La frequenza degli effetti indesiderati elencati sotto è definita usando la seguente convenzione:

molto comune ( $\geq 1/10$ ),

comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ),

non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ),

raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ),

molto raro ( $< 1/10.000$ ),

non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

#### ***Fosinopril***

##### *Patologie del sistema emolinfopoietico*

Non comune: diminuzione transitoria dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito.

Raro: anemia transitoria, eosinofilia, leucopenia, linfadenopatia, neutropenia, trombocitopenia.

Molto raro: agranulocitosi.

##### *Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

Non comune: diminuzione dell'appetito, gotta, iperkaliemia

##### *Disturbi psichiatrici*

Non comune: depressione, confusione

##### *Patologie del sistema nervoso*

Comune: capogiri, cefalea

Non comune: infarto cerebrale, parestesia, sonnolenza, ictus, sincope, alterazioni del gusto, tremore, disturbi del sonno.

Raro: disfasia, disturbi della memoria, disorientamento

##### *Patologie dell'occhio*

Non comune: disturbi visivi

##### *Patologie dell'orecchio e del labirinto*

Non comune: mal d'orecchio, tinnito, vertigini

##### *Patologie cardiache*

Comune: tachicardia

Non comune: angina pectoris, infarto miocardico o accidente cerebrovascolare, palpitazioni, arresto cardiaco, disturbi del ritmo, disturbi della conduzione

##### *Patologie vascolari*

Comune: ipotensione, ipotensione ortostatica

Non comune: ipertensione, shock, ischemia transitoria  
Raro: vampate, emorragia, malattia vascolare periferica

#### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Comune: tosse

Non comune: dispnea, rinite, sinusite, tracheobronchite

Raro: broncospasmo, epistassi, laringite/raucedine, polmonite, congestione polmonare

#### *Patologie gastrointestinali*

Comune: nausea, vomito, diarrea

Non comune: stipsi, secchezza delle fauci, flatulenza

Raro: lesioni orali, pancreatite, lingua gonfia, distensione addominale, disfagia

Molto raro: angioedema intestinale, (sub)ileo

#### *Patologie epatobiliari*

Raro: epatite

Molto raro: insufficienza epatica

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Comune: eruzione, angioedema, dermatite

Non comune: iperidrosi, prurito, orticaria,

Raro: ecchimosi

È stato segnalato un complesso di sintomi che possono includere uno o più dei seguenti: febbre, vasculite, mialgia, artralgia/artrite, anticorpi anti-nucleo positivi (ANA), innalzamento dei livelli di eritrosedimentazione (VES), eosinofilia e leucocitosi, eruzione, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche.

#### *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Non comune: mialgia

Raro: artrite

#### *Patologie renali e urinarie*

Non comune: insufficienza renale, proteinuria

Raro: disturbi alla prostata

Molto raro: insufficienza renale acuta

#### *Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella*

Non comune: disfunzione sessuale

#### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Comune: dolore al petto (non cardiaco), debolezza

Non comune: febbre, edema periferico, morte improvvisa, dolore toracico

Raro: debolezza ad una delle estremità

#### *Esami diagnostici*

Comune: aumento della fosfatasi alcalina, aumento della bilirubina, aumento dell'LDH, aumento delle transaminasi

Non comune: aumento di peso, aumenti nell'urea ematica, aumenti nella creatinina sierica, iperkaliemia

Raro: lieve aumento dell'emoglobina, iponatremia

Negli studi clinici condotti con fosinopril, l'incidenza di effetti avversi non differisce tra i pazienti anziani (di età superiore ai 65 anni) e i pazienti più giovani.

#### **Idroclorotiazide**

##### *Infezioni e infestazioni*

Sialadenite

##### *Patologia del sistema emolinfopoietico*

Leucopenia, neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia, anemia aplastica, anemia emolitica, depressione del midollo osseo

#### *Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

Anoressia, iperglicemia, glicosuria, iperuricemia, squilibrio elettrolitico (comprese iponatriemia e ipokaliemia), innalzamento dei livelli di colesterolo e trigliceridi

#### *Disturbi psichiatrici*

Irrequietezza, depressione, disturbi del sonno

#### *Patologie del sistema nervoso*

Perdita di appetito, parestesia, stordimento

#### *Patologie dell'occhio*

Xantopsia, visione offuscata transitoria

#### *Patologie dell'orecchio e del labirinto*

Vertigini

#### *Patologie cardiache*

Ipotensione posturale, aritmia cardiaca

#### *Patologie vascolari*

Angioite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea)

#### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Distress respiratorio (comprese polmonite ed edema polmonare)

#### *Patologie gastrointestinali*

Irritazione gastrica, diarrea, stipsi, pancreatite

#### *Patologie epatobiliari*

Ittero (ittero colestatico intraepatico)

#### *Patologia della cute e del tessuto sottocutaneo*

Reazioni di fotosensibilità, eruzione cutanea, reazioni simili a lupus eritematoso cutaneo, riattivazione di lupus eritematoso cutaneo, orticaria, reazioni anafilattiche, necrolisi epidermica tossica

#### *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Spasmi muscolari

#### *Patologie renali ed urinarie*

Disfunzioni renali, nefrite interstiziale

#### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Febbre, debolezza

#### Segnalazione delle reazioni avverse

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 [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono disponibili informazioni specifiche riguardo il trattamento di un sovradosaggio di Fosinopril + Idroclorotiazide. Il trattamento è sintomatico e di supporto. L'uso del prodotto deve essere interrotto e il paziente deve essere tenuto sotto stretta supervisione. Le misure terapeutiche dipendono dalla natura e dalla

gravità dei sintomi. Devono essere iniziate le misure per prevenire l'assorbimento e accelerare l'eliminazione. Le misure raccomandate includono l'induzione del vomito e/o l'esecuzione di una lavanda gastrica se il prodotto è stato ingerito di recente, mentre la disidratazione, lo squilibrio elettrolitico e l'ipotensione devono essere trattate secondo la prassi abituale.

### **Fosinopril**

I dati sul sovradosaggio nell'uomo sono limitati. I sintomi associati ad un sovradosaggio con ACE inibitori sono ipotensione, shock circolatorio, squilibrio elettrolitico, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia capogiri, ansia e tosse.

Il trattamento raccomandato di un sovradosaggio consiste nella somministrazione per infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina. Se disponibile, può essere considerato un trattamento per infusione con angiotensina II e/o catecolamine per via endovenosa. Se il sovradosaggio si è verificato di recente, occorre prendere misure volte all'eliminazione del fosinopril (ad es. emesi, lavanda gastrica, somministrazione di assorbenti e sodio solfato). L'uso di pacemaker è raccomandato nel caso di una bradicardia non trattabile. Devono essere monitorati frequentemente i parametri vitali, gli elettroliti sierici e la creatinina sierica.

### **Idroclorotiazide**

I sintomi oggettivi e soggettivi che si manifestano più di frequente sono quelli dovuti a una deplezione elettrolitica (ipokaliemia, ipocloremia, iponatriemia) e disidratazione che risulta da un'eccessiva diuresi. Se è stata anche assunta digitale, l'ipokaliemia può essere accompagnata dall'aritmia cardiaca.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: ACE inibitori e diuretici  
Codice ATC: C09BA09

#### **Fosinopril sodico**

*Meccanismo di azione*

Il fosinopril è il profarmaco (estere) dell'inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) a lunga durata d'azione fosinoprilato. Dopo somministrazione orale il fosinopril è rapidamente e completamente attivato tramite conversione in fosinoprilato, l'ACE inibitore attivo. Il fosinopril è il primo rappresentante di una nuova classe di ACE inibitori. Contiene un gruppo fosfinile in grado di legare il sito attivo dell'ACE. L'inibizione dell'ACE da parte di fosinopril porta ad una riduzione dell'angiotensina II nel plasma che dà luogo a vasodilatazione e ad una riduzione della secrezione di aldosterone. L'ACE inibizione interferisce anche con la degradazione della bradichinina, un peptide con forti caratteristiche vasodilatatrici che contribuiscono all'effetto terapeutico.

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 iperpotassemia, 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 Tye 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.

## **Idroclorotiazide**

### *Meccanismo di azione*

Il meccanismo dell'effetto antiipertensivo dei diuretici tiazidici non è noto. I diuretici tiazidici si concentrano sul meccanismo tubulare renale del riassorbimento elettrolitico, che aumenta l'escrezione di sodio e cloruro in quantità più o meno uguali. La natriuresi causa un'escrezione secondaria di potassio e bicarbonato. L'idroclorotiazide aumenta l'attività della renina plasmatica, aumenta la secrezione di aldosterone e riduce il potassio plasmatico. La somministrazione concomitante di fosinopril si oppone a questa perdita di potassio.

L'effetto antiipertensivo di fosinopril e idroclorotiazide è approssimativamente additivo. Il picco dell'effetto antiipertensivo di fosinopril si raggiunge 2-6 ore dopo l'ingestione e dura per 24 ore.

Con l'idroclorotiazide, l'effetto diuretico si ottiene entro 2 ore, il picco dopo 4 ore e dura circa 6-12 ore.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La somministrazione concomitante di fosinopril e idroclorotiazide non altera o altera in maniera trascurabile i parametri farmacocinetici delle sostanze separate.

### *Assorbimento*

In seguito a somministrazione orale, il fosinopril viene assorbito lentamente. Il principale sito di assorbimento del fosinopril è l'intestino tenue prossimale (duodeno/digiuno). L'assorbimento assoluto è in media il 36% di una dose orale. La presenza di cibo nel tratto gastrointestinale riduce la biodisponibilità di circa il 20%. L'effetto di questa lieve riduzione sull'efficacia clinica non è stato studiato. Nei volontari sani il fosinopril viene rapidamente e completamente idrolizzato nel metabolita attivo fosinoprilato. Questa bioconversione ha luogo probabilmente nella mucosa intestinale/gastrica e nel fegato.

Il tmax del fosinoprilato è di circa 3 ore ed è dose-indipendente. I valori di Cmax e AUC dopo somministrazione orale singola e multipla sono direttamente proporzionali alla dose somministrata di fosinopril.

### *Distribuzione*

Il fosinoprilato si lega fortemente alle proteine (>95%), ma si lega solo debolmente ai componenti cellulari del sangue. Il fosinoprilato ha un volume di distribuzione relativamente basso.

### *Biotrasformazione*

Dopo una dose orale di fosinopril marcato radioattivamente in volontari sani, il 75% della radioattività era presente nel plasma come fosinoprilato, il 20-30% come coniugato glucuronide del fosinoprilato e l'1-5% come p-idrossi metabolita del fosinoprilato. Dopo una dose orale di fosinopril marcato radioattivamente, circa il 16% della dose somministrata veniva escreta nelle urine e il 78% nelle feci (85% come fosinoprilato e il resto come p-idrossi derivato del fosinoprilato). Il 65% della sostanza escreta nelle urine viene escreta come fosinoprilato, il 15% come coniugato glucuronide e circa il 20% come p-idrossi metabolita. Poiché il fosinoprilato non viene biotrasformato dopo somministrazione endovenosa, il fosinopril può in effetti servire come substrato per i metaboliti glucuronidi e p-idrossi metaboliti.

Nei ratti, il p-idrossi metabolita del fosinoprilato è altrettanto efficace dello stesso fosinoprilato come ACE inibitore. Il derivato glucuronide non ha alcuna attività.

In volontari sani l'emivita terminale del fosinoprilato dopo somministrazione endovenosa è di circa 12 ore. L'emivita del fosinoprilato era di 11,5 ore negli studi di accumulazione in pazienti ipertesi con funzione renale ed epatica normale trattati con dosi ripetute di fosinopril.

#### *Eliminazione*

Dopo somministrazione per via endovenosa, l'eliminazione è egualmente divisa tra fegato e reni.

Il fosinoprilato è scarsamente dializzabile. La clearance del fosinoprilato tramite emodialisi e dialisi peritoneale erano in media rispettivamente del 2% e del 7% della clearance ureica.

L'idroclorotiazide viene rapidamente assorbita, con un assorbimento del 50-80% della dose somministrata per via orale. Tuttavia, le variazioni dell'assorbimento in seguito a digiuno o ad assunzione di cibo sono di rilevanza clinica minore. L'assorbimento dell'idroclorotiazide viene aumentato dalle sostanze che riducono la motilità gastrointestinale.

Il t<sub>max</sub> dopo somministrazione orale di idroclorotiazide è di 1-2,5 ore. In ambito terapeutico, la biodisponibilità e il t<sub>max</sub> sono proporzionali alla dose. La farmacocinetica non cambia dopo somministrazione continuata.

Il volume apparente di distribuzione è di circa 3,6-7,8 l/kg e il legame con le proteine plasmatiche è del 68%. La sostanza si accumula negli eritrociti (circa 1,6-1,8 volte il livello plasmatico).

Nell'uomo, l'idroclorotiazide attraversa facilmente la placenta e vengono raggiunti gli stessi livelli del sangue materno. L'idroclorotiazide viene escreta nel latte materno.

L'idroclorotiazide non è metabolizzata e viene rapidamente escreta dai reni. L'emivita plasmatica media dell'idroclorotiazide è di 5-15 ore.

Un totale del 60-80% di una dose orale viene escreto nelle urine dopo somministrazione orale, il 95% come idroclorotiazide immodificata e circa il 4% come 2-amino-4-cloro-m-benzenedisulfonamide. Fino al 24% di una dose somministrata per via orale si ritrova nelle feci. L'escrezione tramite la bile è trascurabile.

La concentrazione allo stato stazionario nei pazienti anziani è aumentata rispetto ai pazienti giovani e la clearance sistemica è significativamente ridotta.

#### *Gruppi particolari di pazienti*

Compromissione renale (clearance della creatinina < 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>):

Fosinopril: In caso di funzionalità renale compromessa, l'assorbimento, la biodisponibilità, il legame con le proteine e la biotrasformazione/metabolismo del fosinoprilato non sono alterati in maniera significativa.

La clearance totale del fosinoprilato nei pazienti con funzionalità renale compromessa è circa il 50% più lenta di quella nei pazienti con funzionalità renale normale. Poiché l'escrezione epatobiliare compensa parzialmente la ridotta escrezione per via renale, la clearance totale del fosinoprilato non differisce in maniera significativa tra i pazienti con compromissione renale da lieve a severa (clearance della creatinina da 10 a 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e i pazienti con compromissione renale terminale (clearance della creatinina da <10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Idroclorotiazide: la velocità di escrezione urinaria è ridotta e nei pazienti con clearance della creatinina 30-70 ml/min ha luogo un aumento di t<sub>max</sub> e C<sub>max</sub>. L'emivita media è raddoppiata. L'emivita di eliminazione dell'idroclorotiazide aumenta a 21 ore nei pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Compromissione epatica (cirrosi alcolica o biliare):

Fosinopril: l'AUC del fosinoprilato può essere raddoppiata nei pazienti con compromissione epatica grave.

In questo gruppo di pazienti non c'è accumulo rispetto a pazienti con funzionalità epatica normale. In pazienti con compromissione epatica, il grado di idrolisi non viene ridotto in maniera significativa, ma la velocità di idrolisi è significativamente ritardata. La clearance corporea apparente totale del fosinoprilato è circa la metà di quella dei pazienti con funzionalità renale normale.



Idroclorotiazide: le patologie epatiche di solito non hanno effetti sulla cinetica dell'idroclorotiazide.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Studi sugli animali hanno mostrato che gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina hanno un effetto avverso sullo sviluppo tardo-fetale, causando morbilità fetale e anomalie congenite, in particolare del cranio. Sono stati inoltre osservati tossicità fetale, ritardo nella crescita intra-uterina e dotto arterioso persistente. Queste anomalie dello sviluppo sono presumibilmente causate in parte dall'impatto diretto degli ACE inibitori sul sistema renina-angiotensina del feto e in parte dall'ischemia che insorge in seguito all'ipotensione materna, riduzione della circolazione placentare fetale e dell'apporto di ossigeno/nutrienti al feto (vedere paragrafo 4.6).

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio (anidro)  
Croscarmellosa sodica  
Povidone (K-30)  
Ferro ossido giallo (E172)  
Ferro ossido rosso (E172)  
Gliceril distearato  
Sodio lauril solfato

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

18 mesi

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare al di sotto di 30°C.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono confezionate in blister in alluminio/alluminio o in flaconi in HDPE.

#### Confezioni:

Blister in alluminio/alluminio: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90 e 100 compresse.

Flaconi in HDPE opaco con chiusura in polipropilene opaco: 30 e 1000 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.  
Via San Giuseppe 102  
21047 Saronno (VA)  
Italia

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n°:

041706019 - "20 mg/12,5 mg compresse" 10 compresse in blister AL/AL  
041706021 - "20 mg/12,5 mg compresse" 14 compresse in blister AL/AL  
041706033 - "20 mg/12,5 mg compresse" 20 compresse in blister AL/AL  
041706045 - "20 mg/12,5 mg compresse" 28 compresse in blister AL/AL  
041706058 - "20 mg/12,5 mg compresse" 30 compresse in blister AL/AL  
041706060 - "20 mg/12,5 mg compresse" 50 compresse in blister AL/AL  
041706072 - "20 mg/12,5 mg compresse" 60 compresse in blister AL/AL  
041706084 - "20 mg/12,5 mg compresse" 90 compresse in blister AL/AL  
041706096 - "20 mg/12,5 mg compresse" 100 compresse in blister AL/AL  
041706108 - "20 mg/12,5 mg compresse" 30 compresse in flacone HDPE  
041706110 - "20 mg/12,5 mg compresse" 1000 compresse in flacone HDPE

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

Data della prim autorizzazione: 06/06/2012

Data del rinnovo più recente;

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**