

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tensozide 20 mg + 12,5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetti noti: lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse per uso orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tensozide è indicato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa nei pazienti per i quali è indicata l'associazione di ACE-inibitore e diuretico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Una compressa di Tensozide 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.

Popolazione anziana

Questo schema posologico è valido anche per i pazienti anziani.

Popolazione con alterata funzionalità renale

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, ad altri ACE-inibitori, ai tiazidici, ad altri farmaci derivati dalle sulfonamidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti con storia di edema angioneurotico associato a pregressa terapia con ACE-inibitori.
- Pazienti con edema angioneurotico ereditario/idiopatico (vedere 4.4).
- Pazienti al secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6). (nessuna controindicazione per l'allattamento).

- L'uso concomitante di Tensozide con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan. Tensozide non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipotensione e bilancio elettrolitico

Tensozide può causare ipotensione soprattutto nei pazienti che ricevono concomitanti terapie antipertensive. 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 questo medicinale. 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.

Modificazione delle funzioni paratiroidi

In alcuni pazienti in trattamento prolungato con medicinali 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 medicinali tiazidici. I medicinali tiazidici inducono un aumento dell'escrezione urinaria di magnesio, che può manifestarsi con un'ipomagnesiemia.

I medicinali tiazidici possono potenziare l'effetto dei farmaci antipertensivi. L'effetto dei medicinali tiazidici può essere potenziato nei pazienti sottoposti 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 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.

Gravidanza

La terapia con Tensozide e con gli ACE-inibitori in generale, non deve essere iniziata 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).

Morbidità e mortalità fetale/neonatale

La somministrazione di ACE-inibitori durante la gravidanza è stata associata a danno o morte del feto. Pertanto, in caso di gravidanza, Tensozide deve essere immediatamente interrotto.

Reazioni anafilattoidi, angioedema della testa e del collo

Con l'impiego di fosinopril (componente ACE-inibitore di Tensozide) 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. Questo evento indesiderato 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 con Tensozide deve essere immediatamente sospesa ed il paziente deve essere trattato appropriatamente e tenuto sotto stretto controllo fino alla completa risoluzione del quadro clinico.

Ipersensibilità/Angioedema

L'uso concomitante degli ACE-inibitori e di sacubitril/valsartan è controindicato in considerazione dell'aumento del rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di Tensozide. Il trattamento con Tensozide non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

L'uso concomitante di ACE-inibitori e racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (rigonfiamento delle vie aeree o della lingua, associato o meno a difficoltà respiratorie) (vedere paragrafo 4.5).

Occorre cautela nell'iniziare la terapia con racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin in un paziente che sta già assumendo un ACE-inibitore.

Potassio sierico

Gli ACE-inibitori possono provocare iperkaliemia poiché inibiscono il rilascio di aldosterone. Tale effetto non è solitamente significativo nei pazienti con una funzione renale nella norma. Tuttavia, nei pazienti con diabete mellito, ipoaldosteronismo o con una funzione renale compromessa e/o nei pazienti che assumono integratori di potassio (inclusi sostituti del sale), diuretici risparmiatori del potassio, trimetoprim o cotrimoxazolo, noto anche come trimetoprim/sulfametoxazolo, e soprattutto antagonisti dell'aldosterone o bloccanti del recettore dell'angiotensina, si può verificare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori del potassio e i bloccanti del recettore dell'angiotensina devono essere usati con cautela nei pazienti in terapia con ACE-inibitori e si devono contestualmente monitorare il potassio sierico e la funzione renale (vedere paragrafo 4.5).

Angioedema intestinale

Con l'impiego di fosinopril (componente ACE-inibitore di Tensozide) è stato riportato raramente in alcuni pazienti angioedema intestinale. Questi pazienti si presentano con dolore addominale (con o senza nausea o vomito). In alcuni casi i pazienti non avevano avuto episodi precedenti di angioedema del viso e i livelli di esterasi C-1 erano normali. L'angioedema è stato diagnosticato tramite TAC (Tomografia Assiale Computerizzata) 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/aferesi

In pazienti in terapia con fosinopril (componente ACE-inibitore di Tenzozide), come con altri ACE-inibitori, sono state osservate reazioni anafilattoidi durante emodialisi con membrane per dialisi high-flux e durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) eseguita con colonne al destran-solfato. I pazienti che hanno avuto precedenti reazioni anafilattoidi analoghe devono essere trattati con particolare attenzione. Si raccomanda, in questi casi, l'uso di membrane alternative o di altri farmaci antipertensivi.

Reazioni anafilattoidi durante desensibilizzazione

In due pazienti in trattamento desensibilizzante al veleno di imenotteri (per esempio 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

Tenzozide 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 Tenzozide, data la presenza del diuretico tiazidico, non è raccomandato.

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

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 progressiva alterazione della funzione renale. In questi casi può essere richiesta una riduzione del dosaggio.

Insufficienza cardiaca congestizia associata a insufficienza renale

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

Alterata funzionalità epatica

I diuretici tiazidici come idroclorotiazide (componente diuretico di Tenzozide) 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 esordisce con ittero colestatico e progredisce 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 (Area Under the Curve) 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 e 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.

Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario

I farmaci sulfamidici (come idroclorotiazide, componente diuretico di Tensozide) o derivati da sulfamidici possono causare una reazione di idiosincrasia che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. Sebbene l'idroclorotiazide sia una sulfonamide, finora sono stati segnalati solo casi isolati di glaucoma acuto ad angolo chiuso senza una precisa relazione causale con idroclorotiazide. I sintomi comprendono insorgenza acuta di diminuita acuità visiva o dolore oculare e in genere si manifestano da poche ore a settimane dall'inizio della somministrazione del farmaco. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso se non trattato può portare alla perdita permanente della vista. Il trattamento principale consiste nel sospendere il prima possibile la somministrazione del farmaco. Se la pressione intraoculare rimane incontrollata può essere necessario considerare un trattamento medico o chirurgico. Un'anamnesi di allergia alle sulfonamidi o alle penicilline può considerarsi fattore di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso.

Chirurgia-Anestesia

In pazienti sottoposti ad interventi chirurgici, l'uso di Tensozide 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 fosinopril (componente ACE-inibitore di Tensozide), come con altri ACE-inibitori, 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

I dati disponibili non sono sufficienti ad escludere che fosinopril (componente Ace-inibitore di Tensozide) provochi 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 (per esempio Lupus Eritematoso Sistemico, sclerodermia) o in pazienti sotto trattamento con farmaci immunosoppressori. È consigliabile quindi 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

I diuretici tiazidici come idroclorotiazide (componente diuretico di Tensozide) possono causare un aggravamento di Lupus Eritematoso Sistemico.

Stenosi dell'aorta

Tensozide, come ogni medicinale 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.

Cancro della pelle non melanoma

In due studi epidemiologici basati sui dati del Registro nazionale dei tumori danese è stato osservato un aumento del rischio di cancro della pelle non-melanoma (NMSC) [carcinoma basocellulare (BCC) e carcinoma a cellule squamose (SCC)] associato all'aumento cumulativo della dose di idroclorotiazide (HCTZ) assunta. L'effetto fotosensibilizzante dell'HCTZ potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC.

I pazienti che assumono HCTZ devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro

cutaneo, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

Popolazione pediatrica

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

Lattosio

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente senza sodio.

Test anti-doping

Per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test antidoping.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Medicinali che aumentano il rischio di angioedema

L'uso concomitante di ACE-inibitori e sacubitril/valsartan è controindicato poiché aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'uso concomitante di ACE-inibitori e raccadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

Alcol, barbiturici, narcotici

L'associazione con alcol, barbiturici o narcotici può determinare un potenziamento dell'ipotensione ortostatica indotta dai diuretici tiazidici come idroclorotiazide.

Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio

Sebbene il potassio sierico si mantenga generalmente nei limiti della norma, in alcuni pazienti trattati con Tensozide si può sviluppare iperkaliemia. Fosinopril può diminuire le perdite di potassio causate dai diuretici tiazidici. I diuretici risparmiatori del potassio (come spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono determinare aumenti significativi del potassio sierico. Occorre esercitare la debita cautela anche nel somministrare Tensozide in concomitanza con altri agenti che aumentano il potassio sierico, come trimetoprim e cotrimoxazolo (trimetoprim/sulfametoxazolo), in quanto è noto che trimetoprim agisce da diuretico risparmiatore del potassio come l'amiloride. L'associazione di Tensozide con i farmaci sopra citati non è pertanto raccomandata. Se è indicato l'uso concomitante, occorre esercitare la debita cautela e monitorare frequentemente il potassio sierico.

Ciclosporina

Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori e ciclosporina si può manifestare iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

Eparina

Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori ed eparina si può manifestare iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

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 come idroclorotiazide, si consiglia estrema cautela nel somministrare Tensozide 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 Tensozide dovrebbe avvenire almeno a due ore di distanza da tali medicinali.

Antidiabetici (orali e insulina)

I diuretici tiazidici come idroclorotiazide possono elevare i livelli di glucosio nel sangue. Perciò può essere necessario un aggiustamento dei medicinali antidiabetici nei pazienti diabetici.

Antigottosi

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

Sali di calcio

I diuretici tiazidici come idroclorotiazide possono aumentare i livelli di calcemia a seguito di diminuita escrezione di calcio. In caso di prescrizione di calcio, occorre controllare i livelli di calcio ed eventualmente aggiustarne i dosaggi.

Colestiramina e colestipol cloridrato

Colestiramina e colestipol possono ritardare o diminuire l'assorbimento di idroclorotiazide. Pertanto Tensozide dovrebbe essere assunto almeno un'ora prima o quattro-sei ore dopo tali farmaci.

Inibitori delle prostaglandine

In alcuni pazienti, gli inibitori delle prostaglandine possono ridurre gli effetti dei diuretici. È stato inoltre riportato che l'indometacina riduce l'efficacia antipertensiva degli ACE-inibitori, soprattutto in soggetti con ipertensione a bassa renina.

Co-somministrazione con FANS (farmaci anti-infiammatori non steroidei)

Quando ACE-inibitori sono somministrati simultaneamente con medicinali anti-infiammatori non steroidei (per esempio inibitori selettivi della Cox 2, acido acetil-salicilico a partire da 325 mg/die e FANS non selettivi), si può verificare un'attenuazione dell'effetto anti-ipertensivo.

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 esser preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale all'inizio della terapia concomitante.

Altri diuretici e antipertensivi

L'idroclorotiazide (componente tiazidico di Tensozide) può potenziare l'azione di altri antipertensivi, specialmente i bloccanti adrenergici. L'idroclorotiazide può interagire con il diazossido (molecola strutturalmente correlata ai diuretici tiazidici, ma che si caratterizza per la capacità di attivare i canali del potassio). Occorre pertanto controllare la pressione, la glicemia e l'uricemia.

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).

Medicinali usati in chirurgia

Gli effetti dei rilassanti muscolari non depolarizzanti, dei preanestetici e degli anestetici usati in chirurgia (per esempio tubocurarina cloridrato, gallamina trietioduro) possono potenziare l'effetto di idroclorotiazide (componente diuretico di Tensozide). Per questo motivo possono essere necessari aggiustamenti del dosaggio di Tensozide. Le alterazioni dell'equilibrio idro-elettrolitico devono essere controllate e corrette prima dell'intervento se possibile. Occorre usare cautela nei pazienti che assumono Tensozide e medicinali 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.

Carbamazepina

L'uso concomitante di carbamazepina e idroclorotiazide è stato associato con il rischio di iponatremia sintomatica. Gli elettroliti devono essere monitorati durante l'uso concomitante. Se possibile, deve essere utilizzata un'altra classe di farmaci diuretici.

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.

Idroclorotiazide può causare interferenza con il test diagnostico del bentiromide.

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

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

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 interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa.

Idroclorotiazide:

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

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

Idroclorotiazide 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.

Idroclorotiazide 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.

Morbilità e mortalità fetale/neonatale

L'esposizione ad ACE-inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

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 paragrafo 4.3 e 4.4).

La somministrazione di ACE-inibitori durante la gravidanza è stata associata a danno fetale e neonatale e morte del feto. Pertanto, in caso di gravidanza Tensozide deve essere immediatamente interrotto.

Allattamento

Fosinopril:

Poiché sono disponibili solo dati molto limitati riguardanti l'uso di fosinopril (componente ACE-inibitore di Tensozide) durante l'allattamento, Tensozide non è raccomandato. Sono pertanto 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:

Idroclorotiazide (componente diuretica di Tensozide) 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 questo medicinale durante l'allattamento al seno non è raccomandato. Se Tensozide 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

Tensozide non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, molto raramente, possono manifestarsi effetti indesiderati come vertigini e disturbi alla vista.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati clinici e le anomalie dei parametri di laboratorio, osservati nel corso della terapia antipertensiva a lungo termine con fosinopril (componente ACE-inibitore di Tensozide) ed idroclorotiazide (componente diuretico di Tensozide), non sono risultati significativamente diversi da quelli osservati dopo somministrazione dei singoli componenti.

Nel corso degli studi clinici condotti con Tensozide e con il gruppo di controllo placebo (durata del trattamento due mesi), l'incidenza di effetti indesiderati 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/idroclorotiazide e del 4,3% nei pazienti trattati con placebo.

Generalmente, gli effetti indesiderati 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,
- vertigine,
- infezione delle vie respiratorie superiori,
- dolore muscoloscheletrico.

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

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore toracico, debolezza, ipertensione, edema
Patologie vascolari	Ipotensione ortostatica, rossore
Patologie cardiache	Aritmia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito, eruzione cutanea, angioedema
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disfunzione sessuale
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito, diarrea, dispepsia/bruciore, dolore addominale, gastrite, esofagite
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mialgia, spasmi muscolari
Disturbi psichiatrici	Depressione, disturbo della libido
Patologie del sistema nervoso	Sincope, sonnolenza, torpore, parestesia
Infezioni ed infestazioni	Sinusite, faringite, rinite
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Tinnito
Patologie renali e urinarie	Pollachiuria, disuria
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia
Esami diagnostici	Elettroliti ematici anormali, acido urico ematico anormale, glucosio ematico anormale, magnesio ematico anormale, colesterolo ematico anormale, trigliceridi ematici anormali, calcio ematico anormale

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

Patologie cardiache	Angina pectoris, accidente cerebrovascolare
Patologie vascolari	Infarto del miocardio, ipotensione, claudicatio intermittens, vasculite necrotizzante
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria, reazione di fotosensibilità, sindrome di Stevens-Johnson, porpora
Disturbi del metabolismo e della	Gotta

nutrizione	
Patologie gastrointestinali	Pancreatite
Patologie epatobiliari	Itterizia, epatite
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia aplastica, agranulocitosi, leucopenia, trombocitopenia, anemia emolitica, linfadenopatia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigine
Patologie del sistema nervoso	Capogiro, parestesia, disgeusia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Patologia respiratoria (inclusi polmonite e edema polmonare), broncospasmo
Patologie dell'occhio	Compromissione della visione. Effusione coroideale (frequenza non nota)
Patologie renali e urinarie	Insufficienza renale
Esami diagnostici	Transaminasi aumentate, Latticodeidrogenasi ematica aumentata, fosfatasi alcalina aumentata e bilirubina ematica aumentata
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)* (frequenza non nota)

** Descrizione di reazioni avverse selezionate*

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC, correlata alla dose cumulativa assunta (vedere anche paragrafi 4.4 e 5.1).

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: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

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 (componente ACE-inibitore di Tensozide) è scarsamente eliminato sia dall'emodialisi che dalla dialisi peritoneale. Il grado di rimozione di idroclorotiazide (componente diuretico di Tensozide) tramite emodialisi non è stato stabilito.

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio a seguito di somministrazione di Tensozide.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori e diuretici. Codice ATC: C09BA 09

Meccanismo d'azione

Fosinopril

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

Questo enzima (ACE) catalizza la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II, una potente sostanza vasocostrittrice. Oltre ad essere una potente sostanza vasocostrittrice, l'angiotensina II stimola la secrezione di aldosterone dalla corteccia surrenalica. L'inibizione dell'ACE interferisce anche con la degradazione della bradichinina, un potente peptide ad azione vasodilatatrice, che può contribuire all'effetto antipertensivo. Sebbene si ritenga che il meccanismo d'azione primario di fosinopril consista nell'azione di controllo del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone, questo medicinale esplica un effetto ipotensivo anche in pazienti ipertesi con bassi livelli plasmatici di renina.

L'azione finale può risultare in un modesto aumento del potassio sierico (media = 0,1 mEq/l) insieme a perdita di sodio e fluidi.

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

Idroclorotiazide

Il meccanismo dell'effetto antipertensivo dei diuretici tiazidici come l'idroclorotiazide (componente diuretico di Tensozide), non è noto.

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.

Combinazione fosinopril e idroclorotiazide

L'effetto antipertensivo di fosinopril e di idroclorotiazide è di tipo additivo. Dopo sospensione del trattamento con Tensozide non si osserva alcun aumento repentino della pressione arteriosa. L'effetto antipertensivo della terapia con Tensozide 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.

Efficacia e sicurezza clinica

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.

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71.533 casi di BCC e 8.629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1.430.833 e 172.462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa ≥ 50.000 mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63.067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (risk-set sampling). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95% CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~ 25.000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~ 100.000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di Tensozide, fosinoprilato ed idroclorotiazide raggiungono concentrazioni plasmatiche massime rispettivamente in 3 e 1,0-2,5 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 (per esempio C_{max}, AUC) sono direttamente proporzionali alle dosi somministrate di fosinopril. Come evidenziato dal confronto dei valori di AUC delle concentrazioni seriche 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 50%-80%.

Distribuzione

Il fosinoprilato si lega abbondantemente alle proteine plasmatiche ($\geq 95\%$) 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 Tensozide.

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.

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.

Eliminazione

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.

Disfunzione renale

La clearance del fosinoprilato è ridotta a circa la metà in questi pazienti (clearance della creatinina < 80 ml/min/1,73 m²) rispetto a quelli con funzione renale normale mentre assorbimento, biodisponibilità e legame proteico risultano inalterati. La clearance del fosinoprilato non differisce in modo apprezzabile dal 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 CICr al di sotto di 10 ml/min. Con una CICr < 20 ml/min idroclorotiazide subisce un aumento dell'emivita di eliminazione fino a 21 ore.

Disfunzione epatica

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

Negli anziani (65-74 anni) l'AUC di idroclorotiazide, in accordo con i dati precedentemente pubblicati, 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 teratogeni a dosi fino a 125/125 mg/kg/die.

L'associazione di fosinopril e idroclorotiazide non è risultata mutagenica, 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. Epato-carcinogenicità, 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 monoidrato

- lattosio anidro
- croscarmellosa sodica
- povidone
- sodio stearil fumarato
- ossido di ferro rosso
- ossido di ferro giallo

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio da 14 compresse in blister.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PharmaSwiss Česká republika s.r.o., Jankovcova 1569/2c - 170 00, Praga 7, Repubblica Ceca

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

Tensozide 20 mg + 12,5 mg compresse - 14 compresse. A.I.C. N° 029004013.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 Giugno 1995

Data del rinnovo più recente: Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO