



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FOSINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 20 mg + 12,5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetti noti: 222,1 mg di lattosio monoidrato/compressa.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Comprese arancio chiaro, rotonde, piatte, non rivestite con film, con un diametro di 9 mm e marcate "FH" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

FOSINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici è indicato per il trattamento dell'ipertensione essenziale in pazienti che hanno risposto in modo insufficiente al trattamento con il fosinopril in monoterapia.

La dose fissa può anche sostituire l'associazione di 20 mg di fosinopril e 12,5 mg di idroclorotiazide in pazienti stabilizzati con i singoli principi attivi, somministrati nelle stesse proporzioni come cure separate.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

L'associazione a dose fissa non è adatta per una terapia iniziale.

È raccomandata una individuale titolazione della dose dei componenti. Se clinicamente appropriato può essere preso in considerazione un cambiamento diretto dalla monoterapia all'associazione fissa.

Adulti

La dose abituale nei pazienti per i quali è indicata la terapia combinata è 1 compressa di FOSINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici al giorno.

Nei pazienti con deplezione di sali e/o di liquidi (ad es. vomito/diarrea, trattamento concomitante con diuretici) accompagnata da insufficienza cardiaca o grave ipertensione può presentarsi una eccessiva diminuzione della pressione del sangue.

Compromissione della funzionalità renale

La dose abituale di fosinopril/idroclorotiazide è raccomandata per i pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata (clearance della creatinina > 30 ml/min, creatinina sierica circa ≤ 3 mg/dl o 265 μ mol/l). Comunque fosinopril/idroclorotiazide non è raccomandato per i pazienti affetti da grave disfunzione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) e i diuretici d'ansa sono da preferire alle tiazidi.

Popolazione pediatrica (<18 anni)

La combinazione di fosinopril e idroclorotiazide non è raccomandata per i bambini e gli adolescenti al di sotto dei 18 anni a causa dell'insufficienza di dati di sicurezza ed efficacia.

Anziani

Non è necessaria una riduzione della dose in pazienti con funzione epatica e renale clinicamente normale, così come non sono state trovate significative differenze nei parametri farmacocinetici o nell'effetto antiipertensivo con rispetto a soggetti più giovani.

Modo di somministrazione

Il medicinale può essere assunto indipendentemente dai pasti. La dose giornaliera deve essere presa in dose singola al mattino con un po' di liquido.

Durata del trattamento

Il trattamento con queste compresse può essere continuato senza limiti di tempo a seconda della risposta clinica, se non intervengono effetti indesiderati.

La durata della somministrazione è determinata dal medico curante.

4.3 Controindicazioni

FOSINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici non deve essere utilizzato nei seguenti casi:

- Ipersensibilità al principio attivo, agli altri ACE inibitori, all'idroclorotiazide, a qualsiasi altra tiazide o sulfonamide (notare che sono possibili reazioni crociate) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Le reazioni di ipersensibilità si presentano con più probabilità nei pazienti con una storia di allergia o asma bronchiale.
- Edema angioneurotico associato ad un precedente trattamento con un ACE inibitore
- Edema angioneurotico ereditario o idiopatico
- Grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min)
- Grave compromissione epatica (pre-coma/coma epatico)
- Pazienti anurici
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- L'uso concomitante di FOSINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 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).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Angioedema della testa e del collo

Sono stati riportati casi di angioedema nei pazienti trattati con ACE inibitori, incluso fosinopril sodico. Se l'angioedema interessa la lingua, la glottide o la laringe, può dare luogo all'ostruzione delle vie respiratorie che può essere fatale.

Deve essere prontamente istituita una terapia di emergenza. Se il gonfiore è limitato al viso, alla mucosa della bocca, alle labbra e alle estremità si risolve di solito con l'interruzione del fosinopril; alcuni casi hanno richiesto una terapia medica. Anche in quei casi in cui è coinvolto solo l'ingrossamento della lingua, senza difficoltà respiratorie, i pazienti possono richiedere un'osservazione prolungata, poiché il trattamento con antiistaminici e corticosteroidi può non essere sufficiente.

Molto raramente sono stati segnalati casi fatali dovuti ad angioedema associato con edema della laringe o edema della lingua. I pazienti con coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe possono facilmente presentare ostruzione delle vie respiratorie, specialmente nei pazienti con anamnesi di chirurgia respiratoria. In questi casi deve essere somministrata prontamente una terapia di emergenza. Questa può includere somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento della pervietà delle vie aeree. Il paziente deve essere tenuto sotto stretta supervisione medica fino a completa e permanente scomparsa dei sintomi.

Gli ACE inibitori causano una maggior incidenza di angioedema nei pazienti di razza nera piuttosto che in quelli di razza non nera.

I pazienti con anamnesi di angioedema non associato alla somministrazione di un ACE inibitore possono presentare un maggior rischio di sviluppare angioedema durante l'assunzione di ACE inibitori (vedere paragrafo 4.3).

Reazioni anafilattoidi in pazienti in emodialisi

Sono state segnalate reazioni anafilattoidi in pazienti dializzati con membrane ad alto flusso (es. AN69) in trattamento concomitante con un ACE inibitore. In questi pazienti si deve prendere in considerazione l'uso di tipi diversi di membrane da dialisi o di una differente classe di agenti anti-ipertensivi.

Reazioni anafilattoidi durante l'aferesi con proteine a bassa densità (LDL)

Raramente, pazienti in trattamento con ACE inibitori durante l'LDL aferesi con destrano solfato hanno presentato reazioni anafilattoidi con rischio per la vita. Queste reazioni possono essere evitate sospendendo temporaneamente la terapia con l'ACE inibitore prima di ogni aferesi.

Angioedema intestinale

Nei pazienti in trattamento con ACE inibitori è stato riportato raramente angioedema intestinale. Questi pazienti si presentavano con dolore addominale (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi non c'era storia di angioedema del viso e i livelli di esterasi C-1 erano normali. L'angioedema è stato diagnosticato tramite TAC addominale o ultrasuoni, o con la chirurgia, e i sintomi si sono risolti dopo la sospensione dell'ACE inibitore. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale di pazienti in trattamento con ACE inibitori che presentino dolore addominale.

Reazioni anafilattoidi durante desensibilizzazione

In due pazienti in trattamento desensibilizzante con veleno di imenotteri, la contemporanea somministrazione di un altro ACE inibitore, enalapril, ha provocato reazioni anafilattoidi gravi e sostenute. Negli stessi pazienti, queste reazioni sono state evitate quando l'ACE inibitore è stato temporaneamente sospeso, ma sono ricomparse in seguito a riesposizione accidentale. Pertanto, deve essere usata cautela nei pazienti trattati con ACE inibitori sottoposti a tali procedure di desensibilizzazione.

Neutropenia/agranulocitosi

Nei pazienti trattati con ACE inibitori sono state segnalate neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia ed anemia. In pazienti con funzione renale normale e nessun altro fattore complicante, la neutropenia compare raramente. Neutropenia ed agranulocitosi sono reversibili dopo interruzione del trattamento con l'ACE inibitore. Fosinopril deve essere usato con estrema cautela in pazienti con malattia vascolare del collagene, in pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva, in pazienti trattati con allopurinolo o procainamide o in pazienti con un'associazione di questi fattori complicanti, specialmente se vi è una pregressa insufficienza renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato gravi infezioni, che in pochi casi non hanno risposto ad un trattamento intensivo con antibiotici. Se si usa il fosinopril in pazienti di questo tipo si consiglia il monitoraggio dei leucociti ed i pazienti devono essere istruiti a riferire ogni segno di infezione. In rari casi è stato segnalato che i diuretici tiazidici causano agranulocitosi e depressione del midollo osseo.

Ipotensione

In pazienti ipertesi senza complicazioni è stata osservata raramente ipotensione sintomatica. In pazienti ipertesi in trattamento con fosinopril sodico è più probabile che si presenti ipotensione se il paziente ha una deplezione di liquido e/o sale in seguito a prolungata terapia diuretica, una dieta povera di sali, dialisi, diarrea o vomito, o se presenta una grave ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafo 4.5 e paragrafo 4.8). La deplezione di volume e/o di sale deve essere corretta prima di iniziare la terapia con fosinopril/idroclorotiazide. Nei pazienti con un aumentato rischio di ipotensione sintomatica, l'inizio della terapia e l'aggiustamento della dose devono essere strettamente monitorati. Considerazioni simili devono essere applicate a pazienti con ischemia cardiaca o malattie cerebrovascolari nei quali un eccessivo abbassamento della pressione può causare un infarto del miocardio o un accidente cerebrovascolare.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, con o senza insufficienza renale associata, la terapia con ACE inibitori può causare ipotensione eccessiva, che può essere associata con oliguria, azotemia, e raramente con insufficienza renale acuta e morte. In tali pazienti, la terapia con fosinopril sodico/idroclorotiazide deve essere iniziata sotto stretto controllo medico. I pazienti devono essere seguiti attentamente per le prime due settimane di trattamento e ogni volta che si aumenta la dose.

I diuretici tiazidici possono potenziare l'azione di altri farmaci ipertensivi. Inoltre, gli effetti antipertensivi dei diuretici tiazidici possono essere aumentati nel paziente post simpaticectomia.

Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, deve ricevere un'infusione endovenosa di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%). Una risposta ipotensiva transitoria non rappresenta una controindicazione per la somministrazione di ulteriori dosi, che di solito possono essere somministrate senza difficoltà una volta che la pressione arteriosa aumenta dopo l'espansione del volume.

Gravidanza

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

Morbilità e mortalità fetale/neonatale

Quando utilizzati in gravidanza, gli ACE inibitori possono causare danni e anche la morte del feto in via di sviluppo.

Insufficienza epatica

Nei pazienti con funzionalità epatica compromessa si possono avere concentrazioni plasmatiche elevate di fosinopril. Raramente, gli ACE inibitori sono stati associati a una sindrome che esordisce con ittero colestatico e progredisce verso una necrosi fulminante e talvolta alla morte. Il meccanismo di questa sindrome non è conosciuto. I pazienti in trattamento con ACE inibitori che sviluppano ittero o marcato aumento degli enzimi epatici devono interrompere il trattamento e ricevere un appropriato follow-up medico.

Compromissione della funzionalità epatica

Fosinopril/idroclorotiazide deve essere usato con cautela nei pazienti con funzionalità epatica compromessa o malattia epatica progressiva, poiché alterazioni minori del bilancio idro-elettrolitico possono precipitare il coma epatico (vedere paragrafo 4.3). I pazienti con funzionalità epatica compromessa possono presentare elevati livelli plasmatici di fosinopril. In uno studio in pazienti con cirrosi alcolica o biliare, la clearance corporea apparente di fosinoprilato era ridotta e l'AUC plasmatica circa raddoppiata.

Compromissione della funzionalità renale

In caso di compromissione renale, non è necessario un aggiustamento del dosaggio iniziale di fosinopril sodico. Un monitoraggio routinario del potassio e della creatinina fa parte della normale pratica medica per questi pazienti (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 4.3). Fosinopril/idroclorotiazide dovrebbe tuttavia essere usato con cautela nei pazienti con malattia renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min/1,73m²). Effetti cumulativi da idroclorotiazide e precipitazione dell' azotemia associata ad idroclorotiazide possono verificarsi nei pazienti con funzionalità renale compromessa. Inoltre, come conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone dovuta al fosinopril, nei soggetti sensibili possono verificarsi alterazioni della funzionalità renale.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca, l'ipotensione conseguente all'inizio della terapia con ACE inibitori può portare ad un'ulteriore compromissione della funzionalità renale. In questa situazione è stata segnalata insufficienza renale acuta, di solito reversibile.

Nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale in uno o in entrambi i reni, durante il trattamento con un ACE inibitore possono verificarsi aumenti dell'urea ematica e della creatinina sierica. Questi aumenti sono di solito reversibili dopo la sospensione della terapia. Ciò è particolarmente probabile nei pazienti con insufficienza renale. Se è presente anche ipertensione renovascolare vi è un aumentato rischio di grave ipotensione ed insufficienza renale. In questi pazienti il trattamento deve iniziarsi sotto stretto controllo medico. Poiché il trattamento con diuretici può essere un fattore che contribuisce alle condizioni di cui sopra, il trattamento diuretico deve essere sospeso e la funzionalità renale deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia con fosinopril sodico.

Alcuni pazienti ipertesi senza apparente malattia vascolare renale pre-esistente hanno sviluppato aumenti dell'urea ematica e della creatinina sierica, di solito lievi e transitori, specialmente quando il fosinopril sodico è stato somministrato in concomitanza ad un diuretico. Ciò si verifica con maggiore probabilità nei pazienti con preesistente compromissione renale. Può essere richiesta una riduzione della dose e/o sospensione del diuretico e/o dell'ACE inibitore.

Disturbi dell'equilibrio elettrolitico

Come per ogni paziente che riceva una terapia diuretica, deve essere effettuata una periodica determinazione degli elettroliti sierici ad opportuni intervalli.

Le tiazidi, inclusa idroclorotiazide, possono causare uno squilibrio di liquidi o elettroliti (ipokaliemia, iponatriemia ed alcalosi ipocloremica). I pazienti devono essere periodicamente osservati per i segni clinici o i sintomi di squilibrio idro-elettrolitico, come secchezza delle fauci, sete, debolezza, letargia, sonnolenza, irrequietezza, dolore muscolare o crampi, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastrointestinali quali nausea o vomito. Anche se con l'uso di diuretici tiazidici si può sviluppare ipokaliemia, soprattutto con intensa diuresi o in presenza di grave cirrosi, la terapia concomitante con fosinopril può ridurre l'ipokaliemia indotta dai diuretici. Il rischio di ipokaliemia è maggiore nei pazienti con cirrosi epatica, nei pazienti con intensa diuresi, nei pazienti che ricevono un inadeguato apporto orale di elettroliti e nei pazienti in terapia concomitante con corticosteroidi o ACTH (vedere paragrafo 4.5).

In pazienti edematosi può insorgere iponatriemia da diluizione nei climi caldi. L'effetto netto di fosinopril/idroclorotiazide può essere quello di elevare, ridurre o lasciare invariato il potassio sierico.

La carenza di cloruro è generalmente moderata e di solito non necessita di un trattamento. Le tiazidi possono diminuire l'escrezione urinaria di calcio e causare un'intermittente e leggero incremento del calcio sierico in assenza di disordini noti del metabolismo del calcio. Cambiamenti patologici nella ghiandola paratiroidea con ipercalcemia e ipofosfatemia sono stati osservati in alcuni pazienti in terapia prolungata con diuretici tiazidici. Non sono state osservate le complicazioni comuni dell'iperparatiroidismo, come litiasi renale, riassorbimento osseo e ulcera peptica. Le tiazidi devono essere sospese prima di sottoporsi al test per la funzionalità paratiroidea. Le tiazidi hanno mostrato di aumentare l'escrezione urinaria di magnesio, il che può condurre a ipomagnesiemia.

Alterazioni metaboliche

In alcuni pazienti in trattamento con diuretici tiazidici può verificarsi iperuricemia e un attacco acuto di gotta può essere precipitato. Durante la somministrazione di un diuretico tiazidico il fabbisogno di insulina nei pazienti diabetici può essere alterato e il diabete mellito latente può diventare manifesto. Aumenti dei livelli di colesterolo e trigliceridi sono stati associati alla terapia con diuretici tiazidici.

Tosse

Con l'uso degli ACE inibitori, incluso fosinopril, è stata segnalata tosse. Tipicamente, la tosse è non produttiva, persistente e si risolve dopo la sospensione della terapia. La tosse indotta dagli ACE inibitori dovrebbe essere inclusa nella diagnosi differenziale della tosse.

Chirurgia/anestesia

Nei pazienti sottoposti a chirurgia o durante anestesia con agenti che causano ipotensione, il fosinopril può bloccare la formazione di angiotensina II che è secondaria al rilascio compensatorio di renina. Se si verifica ipotensione che si ritiene dovuta a questo meccanismo, può essere corretta mediante espansione della volemia.

Lupus eritematoso sistemico

È stato segnalato che i diuretici tiazidici causano esacerbazione o attivazione del lupus eritematoso sistemico.

Stenosi della valvola aortica e mitrale/cardiomiopatia ipertrofica

Come con altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), il fosinopril sodico deve essere prescritto con cautela a pazienti con stenosi della valvola mitrale e con una ostruzione del flusso ventricolare sinistro come nel caso di stenosi aortica o cardiomiopatia ipertrofica.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei bambini non sono state stabilite.

Anziani

Tra i pazienti che hanno ricevuto fosinopril/idroclorotiazide negli studi clinici, il 20% aveva un'età compresa tra i 65 e i 75 anni. Differenze globali di efficacia o di sicurezza non sono state osservate tra questi pazienti e i pazienti più giovani, tuttavia, una maggiore sensibilità di alcuni individui anziani non può essere esclusa.

Pazienti che hanno subito un trapianto di rene

Poiché non c'è esperienza in merito all'uso del fosinopril in pazienti che hanno subito da poco un trapianto di rene, in questo gruppo di pazienti la somministrazione del fosinopril non è raccomandata.

Razza

Come per gli altri ACE inibitori, il fosinopril sodico può essere meno efficace nel diminuire la pressione sanguigna nei pazienti di razza nera che negli altri, probabilmente a causa di una maggior prevalenza di condizioni di ridotti livelli di renina nella popolazione ipertesa nera.

Iperkaliemia

In alcuni pazienti trattati con ACE inibitori, incluso il fosinopril, sono stati osservati aumenti del potassio sierico. Tra i pazienti a rischio di sviluppare iperkaliemia sono compresi quelli con compromissione della funzione renale o diabete mellito o quelli che stanno usando diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio così come quelli che stanno assumendo altri prodotti medicinali che sono stati associati con elevato potassio sierico (per esempio eparina). Se l'uso concomitante dei summenzionati prodotti è considerato necessario, si raccomanda un periodico monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti diabetici

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

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

Effetti metabolici ed endocrini

La terapia con diuretici tiazidici può ridurre la tolleranza al glucosio. Possono essere necessari aggiustamenti della dose d'insulina o degli ipoglicemizzanti orali (vedere paragrafo 4.5). Nel corso del trattamento con tiazidi si può manifestare il diabete mellito latente.

Sono stati associati alla terapia con diuretici tiazidici aumento dei livelli di colesterolo e di trigliceridi.

In alcuni pazienti la terapia con tiazidi può indurre rapidamente iperuricemia e/o gotta.

Altro

Reazioni di ipersensibilità possono avvenire in pazienti con o senza un'anamnesi di allergia o di asma bronchiale.

Fosinopril sodico/Idroclorotiazide

Rischio di ipokaliemia

L'associazione di un ACE inibitore con un diuretico tiazidico non esclude l'evenienza di ipokaliemia. Deve essere eseguito un monitoraggio regolare del potassio sierico.

Eccipienti

FOSINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Fosinopril sodico

Diuretici

Quando si aggiunge un diuretico alla terapia di un paziente che sta assumendo fosinopril sodico, l'effetto antiipertensivo è solitamente additivo.

Pazienti già in terapia con diuretici, specialmente quelli in cui la terapia è stata istituita recentemente possono occasionalmente manifestare una riduzione eccessiva della pressione sanguigna quando viene aggiunto fosinopril sodico. La possibilità di ipotensione sintomatica con fosinopril sodico può essere minimizzata interrompendo il diuretico prima di iniziare il trattamento con fosinopril sodico (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 4.4).

Integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altri medicinali associati a un incremento del potassio sierico (es. eparina) (vedere paragrafo 4.4, Iperkaliemia)

Anche se negli studi clinici il potassio sierico è rimasto solitamente nei limiti normali, in alcuni pazienti si è verificata iperkaliemia. I fattori di rischio per lo sviluppo di iperkaliemia includono insufficienza renale, diabete mellito e l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (es. spironolattone, triamterene, o amiloride), integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altri prodotti medicinali associati a un incremento del potassio sierico (es. eparina). L'uso dei prodotti sopra citati può portare ad un significativo aumento di potassio sierico, soprattutto in pazienti con compromissione della funzione renale.

Se durante la terapia con diuretici che favoriscono la perdita di potassio viene somministrato fosinopril sodico, l'ipokaliemia indotta da diuretici può migliorare.

Litio

Durante la somministrazione concomitante di litio e ACE inibitori è stato segnalato un aumento reversibile delle concentrazioni di litio nel siero e della sua tossicità. L'utilizzo di fosinopril sodico con il litio non è raccomandato, ma se l'associazione si dimostra necessaria, deve essere effettuato un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), compreso acido acetilsalicilico \geq 3g/giorno

La somministrazione cronica di FANS può ridurre l'effetto antiipertensivo degli ACE inibitori. I FANS e gli ACE inibitori possono avere un effetto additivo sull'incremento del potassio sierico e possono determinare un deterioramento della funzione renale. Solitamente questi effetti sono reversibili.

Raramente si può verificare insufficienza renale, specialmente in pazienti con funzione renale compromessa, come gli anziani o i pazienti disidratati.

Altri antiipertensivi

L'associazione con altri antiipertensivi come beta bloccanti, metildopa, calcio antagonisti e diuretici può aumentare l'efficacia antiipertensiva.

L'uso concomitante di 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).

Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici

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

Simpaticomimetici

I simpaticomimetici possono ridurre gli effetti antiipertensivi degli ACE inibitori.

Antidiabetici

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE inibitori e farmaci antidiabetici (insuline, ipoglicemizzanti orali) può causare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante, con rischio di ipoglicemia. Tale fenomeno sembra avvenire con più probabilità durante le prime settimane di trattamento combinato e nei pazienti con compromissione renale.

Acido acetilsalicilico, trombolitici, betabloccanti, nitrati

Fosinopril sodico può essere utilizzato in concomitanza con acido acetilsalicilico (a dosi per patologie cardiache), trombolitici, beta bloccanti e/o nitrati.

Immunosoppressori, citostatici, corticosteroidi sistemici o procainamide, allopurinolo

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

Alcool

L'alcool favorisce l'effetto ipotensivo del fosinopril sodico.

Antiacidi

Gli antiacidi (es. alluminio idrossido, magnesio idrossido, simeticone) possono compromettere l'assorbimento del fosinopril sodico e così la somministrazione dei due medicinali deve essere separata di almeno 2 ore.

Interazioni di laboratorio

Il fosinopril sodico può causare una misurazione falsamente bassa dei livelli di digossina sierica con test basati sul metodo di assorbimento su carbone (Kit RIA Digi-Tab® per digossina). Si raccomanda di sospendere il trattamento con fosinopril sodico alcuni giorni prima di effettuare dei test sulle paratiroidi.

Idroclorotiazide

Alcool, barbiturici, e analgesici stupefacenti

Si può verificare un aumento dell'ipotensione ortostatica.

Amfotericina B (parenterale), carbenoxolone, corticosteroidi, corticotropina (ACTH) o lassativi stimolanti

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

Ipoglicemizzanti (orali e insuline)

I diuretici tiazidici possono elevare i livelli di glucosio nel sangue, quindi, aggiustamenti del dosaggio degli agenti antidiabetici possono essere necessari (vedere paragrafo 4.4).

Sali di calcio e vitamina D

Quando vengono somministrati insieme ai diuretici tiazidici si può verificare un aumento dei livelli ematici di calcio dovuto a diminuita escrezione.

Glicosidi digitalici

Aumento del rischio di intossicazione da digitalici associato con ipokaliemia indotta da tiazidici.

Colestiramina e colestipolo

Possono ritardare o diminuire l'assorbimento di idroclorotiazide. I diuretici sulfonamidici devono essere inoltre assunti almeno 1 ora prima, o 4-6 ore dopo questi prodotti medicinali.

Amine pressorie (es. adrenalina)

Probabile una ridotta reazione ai vasopressori ma non in modo da precludere il loro uso a priori.

Agenti citostatici (es. ciclofosfamide, fluorouracile, metotrexato)

Aumento della tossicità sul midollo osseo (in particolare granulocitopenia) dovuto alla ridotta escrezione renale di queste sostanze citotossiche causata da idroclorotiazide.

Farmaci antigotta (es. allopurinolo, benzbromarone)

Possono essere necessari aggiustamenti del dosaggio dei farmaci antigotta, in quanto l'idroclorotiazide può aumentare i livelli di acido urico nel sangue. Può essere necessario un aumento del dosaggio di probenecid o sulfinpirazone.

Prodotti medicinali associati a torsioni di punta

A causa del rischio di ipokaliemia, si deve prestare attenzione quando l'idroclorotiazide viene co-somministrata con prodotti medicinali associati a torsioni di punta, es. alcuni antiaritmici, alcuni antipsicotici e altri prodotti medicinali noti per indurre torsioni di punta.

Farmaci usati in chirurgia

Gli effetti dei rilassanti muscolari non depolarizzanti, dei preanestetici e degli anestetici usati in chirurgia (es. tubocurarina cloridrato, gallamina trietiduro) possono essere potenziati dall'idroclorotiazide; possono essere richiesti aggiustamenti del dosaggio. Lo squilibrio idroelettrolitico deve essere controllato e corretto, se possibile, prima di un intervento chirurgico. Deve essere usata cautela nei pazienti che assumono fosinopril/idroclorotiazide e agenti pressori (es. noradrenalina) e che si sottopongono ad un intervento chirurgico. Preanestetici e anestetici devono essere somministrati in dosi ridotte e, se possibile, la terapia con idroclorotiazide deve essere interrotta una settimana prima di un intervento chirurgico.

Chimica clinica

Idroclorotiazide può interferire con il test della bentiromide. Le tiazidi possono diminuire i livelli sierici di PBI (iodio legato alle proteine) senza sintomi di disturbi tiroidei.

Altri diuretici e farmaci antipertensivi

La componente tiazidica di FOSINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici può potenziare l'azione di altri farmaci antipertensivi, soprattutto dei bloccanti adrenergici gangliari o periferici. L'idroclorotiazide può interagire con il diazossido; devono essere monitorati il glucosio nel sangue, i livelli ematici di acido urico e la pressione arteriosa.

Fosinopril sodico/idroclorotiazide

Diuretici risparmiatori di potassio e integratori di potassio

Gli ACE inibitori diminuiscono la perdita di potassio indotta dai diuretici. I diuretici risparmiatori di potassio (es. spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono aumentare in modo significativo il potassio sierico, in particolar modo nei pazienti con compromissione della funzione renale. Se l'uso concomitante è indicato a causa di provata ipokaliemia, devono essere utilizzati con attenzione, monitorando frequentemente il potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

Litio

Durante la somministrazione concomitante di litio e ACE inibitori sono stati segnalati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e della sua tossicità. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare il già aumentato rischio di tossicità da litio con ACE inibitori. Quindi, l'associazione di fosinopril sodico e idroclorotiazide con litio non è raccomandata e, se l'associazione si dimostra necessaria, deve essere effettuato un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Inibitori della sintesi endogena delle prostaglandine

In alcuni pazienti, questi farmaci possono ridurre gli effetti dei diuretici. È stato inoltre riportato che l'indometacina riduce l'efficacia antipertensiva di altri ACE inibitori, soprattutto in soggetti con ipertensione a bassa renina. Altri farmaci antinfiammatori non steroidei (es. acido acetilsalicilico) possono avere un effetto simile.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

ACE inibitori:

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con

comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore.

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

È noto che nella donna l'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) 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 paragrafi 4.3 e 4.4).

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 terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto placentare e può causare effetti fetali e neonatali come ittero, alterazioni del bilancio elettrolitico e trombocitopenia.

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.

Allattamento

Fosinopril:

Poiché sono disponibili solo dati molto limitati riguardanti l'uso di fosinopril durante l'allattamento, FOSINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o prematuri.

Idroclorotiazide:

Idroclorotiazide 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 FOSINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici durante l'allattamento al seno non è raccomandato. Se FOSINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Durante il trattamento con fosinopril sodico o altri ACE inibitori o idroclorotiazide sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati:

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

Molto comune: □□□□□
 Comune: □□□□□□, <1/10
 Non comune: □□□□□□□□, <1/100
 Raro: □□□□□□□□□□, <1/1.000
 Molto raro: <1/10.000

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

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	Comune	Infezione del tratto respiratorio superiore
	Raro	Scialoadenite
	Non nota	Faringite, rinite
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Non comune	Diminuzione transitoria dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito
	Raro	Eosinofilia, depressione del midollo osseo
	Non nota	Linfadenopatia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosi, trombocitopenia, anemia (comprese anemia aplastica e anemia emolitica)
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Molto comune	Iperglicemia, glicosuria, iperuricemia, alterazione dell'equilibrio elettrolitico (comprese iponatriemia e ipokaliemia), aumento del colesterolo e dei trigliceridi
	Non comune	Anoressia, iperkaliemia
	Non nota	Gotta, alcalosi ipocloremica, alcalosi metabolica

<i>Disturbi psichiatrici</i>	Non comune	Confusione
	Raro	Irrequietezza, disturbi del sonno
	Non nota	Depressione, disturbo della libido
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Comune	Cefalea, capogiri, confusione della mente
	Non comune	Alterazione del gusto, tremore
	Raro	Disfasia, disturbi della memoria, disorientamento
	Non nota	Sonnolenza, parestesia, ipoestesia, sincope, accidente cerebrovascolare
<i>Patologie dell'occhio</i>	Non nota	Disturbi visivi, xantopsia, visione offuscata transitoria
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	Non comune	Dolore alle orecchie
	Non nota	Tinnito, vertigini
<i>Patologie cardiache</i>	Comune	Tachicardia, palpitazioni
	Non comune	Arresto cardiaco, disturbi della conduzione
	Non nota	Aritmia, angina pectoris, infarto del miocardio
<i>Patologie vascolari</i>	Non comune	Ipertensione, shock, ischemia transitoria
	Raro	Emorragia, malattia vascolare periferica
	Non nota	Ipotensione, ipotensione ortostatica, claudicazione intermittente, vasculite necrotizzante, vampate
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Comune	Tosse
	Non comune	Dispnea, tracheobronchite, sinusite, rinite
	Raro	Epistassi, laringite/raucedine, polmonite
	Non nota	Congestione sinusale, sofferenza respiratoria, polmonite, edema polmonare, broncospasmo
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Comune	Costipazione, irritazione gastrica
	Non comune	Bocca secca, flatulenza
	Raro	Lesioni orali, rigonfiamento della lingua, distensione addominale, disfagia
	Molto raro	Angioedema intestinale, (sub) ileo
	Non nota	Nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, dispepsia, gastrite, esofagite, pancreatite, disgeusia
<i>Patologie epatobiliari</i>	Molto raro	Insufficienza epatica
	Non nota	Epatite, ittero colestatico
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Comune	Dermatite
	Non comune	Iperidrosi
	Raro	Reazioni simili al lupus eritematoso cutaneo, riattivazione del lupus eritematoso cutaneo, reazioni anafilattiche, necrosi epidermica tossica
	Non nota	Angioedema, eruzione cutanea, sindrome di Stevens-Johnson, porpora, prurito, orticaria, reazioni di fotosensibilità, complesso di sintomi *
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Comune	Dolore muscoloscheletrico
	Raro	Artrite
	Non nota	Mialgia, spasmi muscolari, artralgia
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Non comune	Nefrite interstiziale, proteinuria
	Raro	Disfunzione renale, disturbi prostatici
	Molto raro	Insufficienza renale acuta
	Non nota	Pollachiuria, disuria, insufficienza renale
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	Non nota	Disfunzioni sessuali
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Comune	Affaticamento, debolezza
	Non comune	Febbre, edema periferico, morte improvvisa, dolore toracico
	Raro	Debolezza di un'estremità
	Non nota	Edema, dolore al petto, astenia, piressia
<i>Esami diagnostici</i>	Comune	Aumento reversibile delle sostanze solitamente eliminate con l'urina (creatinina, urea)
	Non comune	Aumento di peso, iperkaliemia

	Raro	Leggero aumento dell'emoglobina, iponatriemia
	Non nota	Test della funzionalità epatica anormale (aumento delle transaminasi, aumento della lattato deidrogenasi ematica, aumento della fosfatasi alcalina ematica e aumento della bilirubina ematica), elettroliti ematici anormali, acido urico ematico anormale, glucosio ematico anormale, magnesio ematico anormale, colesterolo ematico anormale, trigliceridi ematici anormali, calcio ematico anormale

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

Negli studi clinici condotti con fosinopril/idroclorotiazide, l'incidenza degli effetti indesiderati negli anziani (≥ 65 anni) è stata simile a quella osservata nei pazienti più giovani.

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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

A seconda della gravità del sovradosaggio possono verificarsi i seguenti sintomi:

Ipotensione grave, bradicardia, shock circolatorio, disturbi elettrolitici, insufficienza renale, diuresi persistente, diminuzione dello stato di coscienza (incluso il coma), convulsioni, paresi, aritmie cardiache, ileo paralitico.

Trattamento

Il trattamento raccomandato per il sovradosaggio è l'infusione endovenosa di soluzione fisiologica.

Dopo ingestione di una dose eccessiva, i pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione, preferibilmente in un reparto di terapia intensiva. Devono essere monitorati frequentemente gli elettroliti sierici e la creatinina. Le misure suggerite includono l'induzione di emesi e/o la lavanda gastrica, e la correzione della disidratazione, dello squilibrio elettrolitico e dell'ipotensione con procedure stabilite. Se l'ingestione è recente devono essere applicate misure per prevenire l'assorbimento, quali lavanda gastrica, somministrazione di adsorbenti e sodio solfato entro 30 minuti dall'assunzione, per velocizzare l'eliminazione. Se si presenta ipotensione il paziente deve essere posto in posizione anti shock e deve essergli somministrato velocemente un supplemento di sali e di liquidi. Deve essere preso in considerazione il trattamento con angiotensina II. Bradicardia o reazioni vagali estese devono essere trattate somministrando atropina. Può essere preso in considerazione l'utilizzo di un pacemaker.

Il fosinopril non può essere rimosso tramite dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE inibitori e diuretici, codice ATC: C09BA09.

FOSINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici è una associazione di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (fosinopril sodico) e un diuretico (idroclorotiazide)

Fosinopril sodico

Meccanismo d'azione

Fosinopril sodico è un estere, profarmaco di un ACE inibitore ad azione prolungata, fosinoprilato.

Dopo somministrazione orale viene rapidamente e completamente metabolizzato a fosinoprilato attivo. Fosinopril sodico contiene un gruppo fosfinico in grado di legare in modo specifico il sito attivo dell'enzima di conversione dell'angiotensina peptidil dipeptidasi, che impedisce la trasformazione del decapeptide angiotensina I nell'octapeptide angiotensina II. La risultante riduzione dei livelli di angiotensina II causa una diminuzione della vasocostrizione e una diminuzione della secrezione di aldosterone, che può indurre un lieve aumento del potassio sierico e una perdita di sodio e di liquidi. Di norma, non ci sono variazioni del flusso ematico renale o della velocità di filtrazione glomerulare.

L'inibizione dell'ACE previene anche la degradazione del potente vasodilatatore bradichinina, che contribuisce all'effetto anti-ipertensivo; il fosinopril sodico presenta un'azione terapeutica nei pazienti ipertesi con bassi livelli di renina.

Effetti farmacodinamici

Nei pazienti con ipertensione, la somministrazione di fosinopril sodico produce un abbassamento della pressione sanguigna, sia in posizione supina che in piedi, senza incremento significativo del battito cardiaco. Nell'ipertensione fosinopril sodico riduce la pressione sanguigna entro 1 ora dalla somministrazione, l'effetto massimo viene osservato entro 3-6 ore. Con la dose giornaliera usuale l'effetto antiipertensivo dura 24 ore. In alcuni pazienti che assumono dosi

più basse l'effetto può essere ridotto al termine dell'intervallo di dosaggio. Gli effetti ortostatici e la tachicardia sono rari ma possono insorgere nei pazienti con deplezione di sali o in ipovolemia (vedere paragrafo 4.4). In alcuni pazienti il raggiungimento di una riduzione ottimale della pressione richiede 3–4 settimane di terapia. Fosinopril sodico e i diuretici tiazidici hanno effetti additivi.

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.

Idroclorotiazide

Idroclorotiazide è una benzotiadiazina. I diuretici tiazidici agiscono direttamente sui reni incrementando l'escrezione di sodio cloruro e quindi dell'acqua associata.

Il loro principale sito di azione clinicamente rilevante è la prima parte del tubulo distale. Qui essi inibiscono il cotrasporto Na-Cl elettricamente neutro nella membrana cellulare luminale. L'escrezione di potassio e magnesio aumenta, mentre quella del calcio diminuisce. L'idroclorotiazide causa una lieve escrezione di bicarbonato, e l'escrezione di cloruro supera quella del sodio. Durante il trattamento con idroclorotiazide può svilupparsi acidosi metabolica.

Come altri acidi organici, l'idroclorotiazide viene attivamente escreta nel tubulo prossimale. L'effetto diuretico rimane intatto nei casi di acidosi metabolica o alcalosi metabolica.

Un cambiamento nell'equilibrio del sodio, una riduzione dell'acqua extracellulare e del volume plasmatico, un cambiamento della resistenza dei vasi renali e una ridotta risposta alla noradrenalina e all'angiotensina II sembrano essere i possibili meccanismi dell'azione antiipertensiva dell'idroclorotiazide.

L'escrezione di elettroliti e di acqua indotta dall'idroclorotiazide comincia dopo 2 ore, raggiunge il suo massimo effetto dopo 3–6 ore, ed è mantenuta per 6–12 ore. L'effetto antiipertensivo si verifica per la prima volta dopo 3–4 giorni e può essere mantenuto fino a una settimana dopo la fine del trattamento.

Fosinopril sodico/idroclorotiazide

Finora non ci sono studi che analizzano la morbilità cardiovascolare e la mortalità durante l'uso di FOSINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici (associazione fissa di fosinopril e idroclorotiazide). Negli studi epidemiologici, è stato dimostrato che la morbilità cardiovascolare e la mortalità sono ridotte con l'uso a lungo termine di idroclorotiazide.

FOSINOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici ha un effetto sia antiipertensivo che diuretico. Fosinopril e idroclorotiazide possono essere usati da soli e in associazione per il trattamento dell'ipertensione.

Negli studi clinici, l'effetto antiipertensivo di fosinopril e idroclorotiazide è stato sinergico.

La massima riduzione della pressione arteriosa è stata raggiunta da 2 a 6 ore dopo la somministrazione dell'associazione, mentre l'effetto antiipertensivo è durato oltre 24 ore.

Fosinopril può ridurre la perdita di potassio associata all'idroclorotiazide.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Fosinopril sodico

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, l'entità dell'assorbimento di fosinopril varia dal 30% al 40%. L'assorbimento di fosinopril non è influenzato dalla presenza di cibo nel tratto gastrointestinale, tuttavia il tasso di assorbimento può essere ridotto. Nella mucosa gastrointestinale e nel fegato avviene una rapida e completa idrolisi a fosinoprilato attivo.

Il tempo per raggiungere la C_{max} è indipendente dalla dose, è raggiunta in circa tre ore ed è coerente con il picco di inibizione della risposta pressoria dovuta all'angiotensina I raggiunto 3-6 ore dopo la somministrazione. Dopo dosi ripetute o singole, i parametri farmacocinetici (C_{max} , AUC) sono direttamente proporzionali alla dose di fosinopril che è stata assunta.

Distribuzione

Il fosinoprilato è altamente legato alle proteine (> 95%), ha un volume di distribuzione relativamente piccolo ed un legame trascurabile con i componenti cellulari del sangue.

Biotrasformazione

Un'ora dopo la somministrazione orale di fosinopril sodico, meno dell'1% del fosinopril presente nel plasma rimane immutato; il 75% è presente come fosinoprilato attivo, il 15-20% come fosinoprilato glucuronide (inattivo) ed il rimanente (circa 5%) come 4-idrossi metabolita del fosinoprilato (attivo).

Eliminazione

Dopo somministrazione endovenosa l'eliminazione del fosinopril avviene sia per via epatica sia per via renale. Nei pazienti ipertesi con funzione renale ed epatica normali che hanno ricevuto dosi ripetute di fosinopril, il $T_{1/2}$ effettivo per l'accumulo di fosinoprilato è di circa 11,5 ore. L'eliminazione del fosinopril avviene sia per via epatica sia per via renale.

Gruppi particolari di pazienti

Nei pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina minore di 80 ml/min), la clearance corporea di fosinoprilato è circa la metà di quella osservata nei pazienti con funzione renale normale, mentre non si notano cambiamenti sostanziali dell'assorbimento, della biodisponibilità e del legame con le proteine plasmatiche. La clearance del fosinoprilato non varia secondo il grado di insufficienza renale; la riduzione dell'eliminazione renale è compensata dall'aumento dell'eliminazione epato-biliare. È stato osservato un lieve aumento nei valori di AUC (meno del doppio dei valori normali) nei pazienti con insufficienza renale grave, compresa l'insufficienza renale terminale (clearance della creatinina < 10 ml/min).

Nei pazienti con insufficienza epatica (alcolismo o cirrosi biliare), l'idrolisi del fosinopril sodico non viene ridotta in modo significativo, sebbene la velocità di idrolisi possa essere ridotta; la clearance totale del fosinoprilato è quasi la metà della clearance osservata nei pazienti con funzione epatica normale.

Idroclorotiazide

Biodisponibilità

Dopo somministrazione orale, idroclorotiazide viene assorbita nel tratto gastrointestinale circa per l'80%. La disponibilità sistemica è del $71 \pm 15\%$.

Distribuzione

Il legame con le proteine plasmatiche dell'idroclorotiazide è del 65%, il volume relativo di distribuzione è 0,5-1,1 l/kg.

Biotrasformazione e escrezione

Idroclorotiazide viene escreta in persone sane per più del 95% in forma immutata attraverso i reni.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione è 2,5 ore con funzione renale normale. I livelli plasmatici massimi sono solitamente raggiunti dopo 2-5 ore. È incrementata con funzionalità renale compromessa ed è approssimativamente 20 ore nei pazienti con insufficienza renale terminale.

L'effetto diuretico compare entro 1-2 ore. La durata dell'effetto diuretico è 10-12 ore in funzione della dose, l'effetto antiipertensivo si mantiene fino a 24 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Esperimenti su animali hanno dimostrato che gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina hanno un effetto indesiderato nel tardo sviluppo fetale, risultante in morbilità fetale e anomalie congenite, in particolare modo del cranio. Sono stati segnalati anche fetotossicità, ritardo della crescita intrauterina e pervietà del dotto arterioso. Si presume che queste anomalie nello sviluppo siano causate parzialmente dall'impatto diretto degli ACE inibitori sul sistema renina-angiotensina fetale e parzialmente dall'ischemia che deriva dall'ipotensione materna, dalla diminuzione 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 monoidrato
Titanio diossido (E 171)
Ferro ossido giallo (E 172)
Ferro ossido rosso (E 172)
Amido pregelatinizzato (mais)
Croscarmellosa sodica
Glicerolo dibeenato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister Al/Al.

Confezioni: 10, 14, 20, 30, 50 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l., Via Turati 40, 20121 Milano.

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

20 mg + 12,5 mg compresse - 20 compresse in blister AL/AL - 039714011

20 mg + 12,5 mg compresse - 30 compresse in blister AL/AL - 039714023

20 mg + 12,5 mg compresse - 50 compresse in blister AL/AL - 039714035

20 mg + 12,5 mg compresse - 100 compresse in blister AL/AL - 039714047

20 mg + 12,5 mg compresse - 10 compresse in blister AL/AL - 039714050

20 mg + 12,5 mg compresse - 14 compresse in blister AL/AL - 039714062

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Agosto 2010

Data del rinnovo più recente: Marzo 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Dicembre 2015