

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Fosicard HCT 20 mg/12,5 mg tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 20 mg natrijevega fosinoprilata in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomožna snov z znanim učinkom: 222,1 mg laktoze monohidrata na tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Svetlo oranžne z nekaj belimi madeži, okrogle, ploščate tablete, premera 9 mm in z oznako "FH" na eni strani.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Zdravilo Fosicard HCT je indicirano za zdravljenje esencialne hipertenzije pri bolnikih, ki se ne odzovejo ustrezno na monoterapijo s fosinoprilom.

Ta fiksni odmerek lahko nadomesti kombinacijo 20 mg fosinopriila in 12,5 mg hidroklorotiazida pri bolnikih, ki se jim stanje stabilizira med jemanjem posameznih učinkovin v enakem razmerju, uporabljenih kot ločeni zdravili.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Fiksna kombinacija odmerkov ni primerna za začetno zdravljenje.

Priporočljivo je titriranje odmerka s posameznima sestavinama. Če je klinično primerno, je mogoče na fiksno kombinacijo preiti neposredno z monoterapije.

##### *Odrasli*

Običajni odmerek za bolnike, pri katerih je indicirano kombinirano zdravljenje, je 1 tableta zdravila Fosicard HCT enkrat na dan.

Bolnikom s pomanjkanjem soli in/ali tekočine (npr. zaradi bruhanja/driske, sočasnega zdravljenja z diuretiki), spremljajočim srčnim popuščanjem ali hudo hipertenzijo se lahko krvni tlak čezmerno zniža.

##### Okvara ledvic

Za bolnike z blago do zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina > 30 ml/min, kreatinin v serumu približno ≤ 3 mg/dl ali 265 μmol/l) je priporočen običajni odmerek fosinopriila/hidroklorotiazida. Vendar pa kombinacija fosinopril/hidroklorotiazid ni priporočljiva za bolnike s hudo motenim

delovanjem ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min), ker imajo v takšnem primeru diuretiki zanke prednost pred tiazidi.

#### *Pediatrična populacija*

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti kombinacija fosinoprila in hidroklorotiazida ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

#### *Starejši bolniki*

Bolnikom z normalnim delovanjem ledvic in jeter odmerka ni treba zmanjšati. Pri starejših bolnikih namreč v primerjavi z mlajšimi niso ugotovili bistvenih razlik v farmakokinetičnih parametrih ali antihipertenzivnem učinku.

#### Način uporabe

Zdravilo je mogoče jemati neodvisno od obrokov. Dnevni odmerek je treba vzeti v enem odmerku zjutraj, z nekaj tekočine.

#### Trajanje zdravljenja

Če ni neželenih učinkov, je mogoče zdravljenje s temi tabletami nadaljevati brez časovnih omejitev, v skladu s kliničnimi odzivom.

Trajanje uporabe mora določiti lečeči zdravnik.

### **4.3 Kontraindikacije**

Zdravila Fosicard HCT se ne sme uporabljati:

- pri preobčutljivosti na učinkovino, druge zaviralce ACE, hidroklorotiazid, tiazide ali sulfonamide (obstaja možnost navzkrižnih reakcij) ali katero koli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1. Pri bolnikih z znano preobčutljivostjo ali bronhialno astmo je večja verjetnost za pojav preobčutljivostne reakcije.
- pri angionevrotičnem edemu med predhodnim zdravljenjem z zaviralcem ACE
- pri prirojenem ali idiopatičnem angionevrotičnem edemu
- pri hudi okvari ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min)
- pri hudi okvari jeter (jetrna predkoma/koma)
- anurični bolniki
- v 2. in 3. trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6)
- Sočasna uporaba zdravila Fosicard HCT in zdravil, ki vsebujejo aliskiren je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).
- sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan. Natrijevega fosinoprilata se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od prejema zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### *Angioedem glave in vratu*

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, vključno z natrijevim fosinoprilatom, so poročali o angioedemu. Če angioedem zajame jezik, glotis ali larinks, se lahko pojavi obstrukcija dihalne poti, ki je lahko smrtna. Takoj je treba uvesti nujno zdravljenje. Oteklost, omejena na obraz, ustno sluznico, ustnice in okončine, je po navadi izginila po prenehanju uporabe fosinoprila; v nekaterih primerih je bilo potrebno zdravljenje z zdravili. Bolniki lahko potrebujejo dolgotrajnejše opazovanje tudi v primerih, ko je prisotno le otekanje jezika, brez dihalne stiske, kajti zgodi se lahko, da zdravljenje z antihistaminiki in kortikosteroidi ne zadošča.

Zelo redko so poročali o smrtnem angioedemu, povezanem z edemom grla ali jezika. Pri bolnikih, pri katerih so zajeti jezik, glotis ali grlo, je verjeten pojav obstrukcije dihal. To še posebej velja za bolnike z anamnezo operacije na dihalih. V takšnih primerih je treba nemudoma uporabiti nujno zdravljenje. To lahko obsega adrenalin in/ali vzdrževanje prehodnosti dihal. Bolnika je treba natančno zdravniško nadzirati, dokler simptomi povsem in dokončno ne izginejo.

Zaviralci ACE pogosteje povzročijo angioedem pri bolnikih črne rase in pri bolnikih drugih ras.

Bolniki z anamnezo angioedema, nepovezanega z uporabo zaviralca ACE, imajo med uporabo zaviralca ACE morda večje tveganje za nastanek angioedema (glejte poglavje 4.3).

#### *Preobčutljivost/angioedem*

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem. Zdravljenja s kombinacijo sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku fosinopрила. Zdravljenja z natrijevim fosinoprilatom se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci tarče rapamicina pri sesalcih (mTOR - mammalian Target of Rapamycin) (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (npr. otekanja dihalnih poti ali jezika, z okvaro dihal ali brez nje) (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki že prejemajo zaviralec ACE, je na začetku uporabe racekadotrila, zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) in vildagliptina potrebna previdnost.

#### *Anafilaktoidne reakcije pri bolnikih na hemodializi*

Opisane so bile anafilaktoidne reakcije pri bolnikih, dializiranih z visokopretočnimi membranami (npr. AN 69), ki so sočasno dobivali zaviralec ACE. Pri takšnih bolnikih je treba razmisliti o uporabi drugačne vrste dializne membrane ali druge skupine antihipertenzivov.

#### *Anafilaktoidne reakcije med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL)*

Redko so se bolnikom, ki so dobivali zaviralce ACE, med aferezo LDL z dekstranovim sulfatom pojavile smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije. Te reakcije so preprečili z začasnim prenehanjem uporabe zaviralca ACE pred posamezno aferezo.

#### *Angioedem črevesja*

Redko so pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, zabeležili angioedem črevesja. Klinično so imeli ti bolniki bolečine v trebuhu (z navzeo ali bruhanjem ali brez njiju); v nekaterih primerih ni bilo angioedema obraza v anamnezi, raven esteraze C-1 pa je bila normalna. Angioedem so diagnosticirali s preiskavami, ki so vključevale računalniško-tomografsko slikanje ali ultrazvok trebuha, ali med operacijo; simptomi so minili po prenehanju uporabe zaviralca ACE. Angioedem črevesja je treba upoštevati v diferencialni diagnostiki bolnikov, ki prejemajo zaviralce ACE in se jim pojavijo bolečine v trebuhu.

#### *Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo*

Pri dveh bolnikih, pri katerih je potekalo desenzibilizacijsko zdravljenje s strupom kožekrilcev, medtem ko sta prejemale drug zaviralec ACE, enalapril, se je pojavila smrtno nevarna anafilaktoidna reakcija. Pri teh dveh bolnikih so reakcijo preprečili, ko zaviralca ACE začasno niso uporabili, a se je po nenamerni ponovni uporabi zdravila znova pojavila. Zato je pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE pri desenzibilizacijskem zdravljenju potrebna previdnost.

#### *Nevtropenija/agranulocitoza*

Pri bolnikih, ki so dobivali zaviralce ACE, so bile opisane nevtropenija/agranulocitoza, trombocitopenija in anemija. Nevtropenija se v redkih primerih pojavi pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, ki nimajo drugih zapletov. Agranulocitoza in depresija kostnega mozga se pogosteje pojavljajo pri bolnikih z okvaro ledvic, še posebej, če imajo poleg tega tudi kolagensko vaskularno bolezen, kot sta sistemski lupus eritematosus ali skleroderma. Nevtropenija in agranulocitoza sta po prenehanju zdravljenja z zaviralcem ACE reverzibilni. Fosinopril je treba izredno previdno uporabljati pri bolnikih, ki imajo kolagensko vaskularno bolezen, dobivajo imunosupresive, alopurinol ali prokainamid, ali imajo kombinacijo teh zapletajočih dejavnikov, zlasti v primeru že obstoječe insuficience ledvic. Nekaterim od teh bolnikov so se pojavile hude okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzvale na intenzivno antibiotično zdravljenje. Če se fosinopril uporabi pri

takšnih bolnikih, je priporočljivo kontrolirati belo krvno sliko, bolnikom pa je treba naročiti, da morajo zdravnika obvestiti o vsakem simptomu, ki nakazuje okužbo. Opisano je tudi, da tiazidni diuretiki v redkih primerih povzročijo agranulocitozo in depresijo kostnega mozga.

### *Hipotenzija*

Simptomatska hipotenzija je pri nezapletenih hipertenzivnih bolnikih redka. Pri hipertenzivnih bolnikih, ki dobivajo natrijev fosinoprilat, je hipotenzija verjetnejša, če je bolnik hipovolemičen in/ali ima pomanjkanje soli, npr. zaradi dolgotrajnega zdravljenja z diuretikom, omejevanja soli v prehrani, dialize, driske ali bruhanja, ali če ima hudo, od renina odvisno hipertenzijo (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Pomanjkanje soli in/ali hipovolemijo je treba odpraviti pred uvedbo zdravljenja s kombinacijo fosinopril/hidroklorotiazid. Pri bolnikih z večjim tveganjem za simptomatsko hipotenzijo je treba uvedbo zdravljenja in prilagoditve odmerka natančno nadzirati. Podobno velja za bolnike z ishemično boleznijo srca ali cerebrovaskularno boleznijo, pri katerih lahko čezmeren padec krvnega tlaka povzroči miokardni infarkt ali cerebrovaskularni inzulat.

Zdravljenje z zaviralcem ACE lahko pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, s spremljajočo ledvično insuficienco ali brez nje, povzroči čezmerno hipotenzijo, ki jo lahko spremljajo oligurija, azotemija ali v redkih primerih, akutna odpoved ledvic in smrt. Zdravljenje takšnih bolnikov s kombinacijo natrijev fosinoprilat/hidroklorotiazid je treba začeti pod natančnim zdravniškim nadzorom. Bolnike je treba natančno spremljati prva dva tedna zdravljenja in ob vsakem povečanju odmerka.

Tiazidi lahko povečajo delovanje drugih antihipertenzivnih zdravil. Poleg tega so lahko antihipertenzivni učinki tiazidnih diuretikov večji pri bolnikih po simpatektomiji.

Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika poleči in mu, če je treba, dati intravensko infuzijo raztopine 9 mg/ml natrijevega klorida (tj. 0,9 % raztopine). Prehoden hipotenziven odziv ni kontraindikacija za nadaljnjo uporabo. Nadaljnje odmerke je po navadi mogoče brez težav dati, ko se krvni tlak po povečanju volumna zviša.

### *Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)*

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

### *Nosečnost*

Zaviralcev ACE se med nosečnostjo ne sme uporabljati. Če nadaljnje zdravljenje z zaviralcem ACE ni nujno potrebno, je treba bolnice, ki načrtujejo nosečnost, prevesti na druga antihipertenzivna zdravila, katerih varnostne značilnosti med nosečnostjo so ugotovljene. Zdravljenje z zaviralci ACE je treba končati takoj, ko je ugotovljena nosečnost, in uvesti je treba drugo zdravljenje, če je to primerno (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

### *Obolevnost in umrljivost plodov/novorojenčkov*

Zaviralci ACE, uporabljeni med nosečnostjo, lahko povzročijo okvare razvijajočega se ploda in celo njegovo smrt.

### *Odpoved jeter*

Bolnikom z okvarjenim delovanjem jeter se lahko pojavi velika koncentracija fosinoprila v plazmi. Redko so zaviralci ACE povezani s sindromom, ki se začne s holestatskim ikterusom ali hepatitisom in napreduje v fulminantno nekrozo in včasih smrt. Mehanizem tega sindroma ni pojasnjen. Bolniki, ki dobivajo zaviralce ACE in se jim pojavi zlatenica ali občutno zvišanje jetrnih encimov, morajo prenehati jemati zaviralce ACE in morajo prejeti ustrezno nadomestno zdravljenje.

### *Okvarjeno delovanje jeter*

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali napredujočo boleznijo jeter je treba kombinacijo fosinopril/hidroklorotiazid uporabljati previdno, kajti že majhne spremembe ravnovesja tekočine in elektrolitov lahko sprožijo jetrno komo (glejte poglavje 4.3). Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter imajo lahko zvišano koncentracijo fosinopriila v plazmi. V študiji pri bolnikih z alkoholno ali biliarno cirozo so ugotovili zmanjšanje navideznega celotnega telesnega očistka fosinoprilata in približno podvojeno plazemsko AUC.

### *Okvarjeno delovanje ledvic*

V primeru okvare ledvic začetnega odmerka natrijevega fosinoprilata ni treba prilagoditi. Redne kontrole kalija in kreatinina so del normalne zdravstvene oskrbe teh bolnikov (glejte poglavji 4.2 in 4.3). Pri bolnikih s hudo boleznijo ledvic (odmerek kreatinina  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) je treba kombinacijo fosinopril/hidroklorotiazid uporabljati previdno. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic se lahko pojavijo kumulativni učinki hidroklorotiazida in s hidroklorotiazidom izzvana azotemija. Ker fosinopril zavre sistem renin-angiotenzin-aldosteron, se dovzetnim osebam lahko spremeni delovanje ledvic.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem lahko hipotenzija po uvedbi zaviralcev ACE povzroči določeno dodatno okvaro delovanja ledvic. V takšnih okoliščinah je bila opisana akutna, običajno reverzibilna odpoved ledvic.

Bolnikom z obojestransko stenozo ledvične arterije ene ali obeh ledvic se lahko med zdravljenjem z zaviralcem ACE zvišata sečnina in kreatinin v krvi. Takšno zvišanje je po prekinitvi zdravljenja po navadi reverzibilno. To je posebno verjetno pri bolnikih z insuficienco ledvic. Če je prisotna tudi renovaskularna hipertenzija, obstaja večje tveganje za hudo hipotenzijo in insuficienco ledvic. Pri takšnih bolnikih je treba zdravljenje začeti pod natančnim zdravniškim nadzorom. Ker lahko zdravljenje z diuretiki pripomore k opisanim motnjam, je treba v prvih tednih zdravljenja z natrijevim fosinoprilatom nehati uporabljati diuretike in je treba kontrolirati delovanje ledvic.

Nekaterim hipertenzivnim bolnikom brez očitne ledvične žilne bolezni sta se zvišala sečnina v krvi in kreatinin v serumu. Zvišanje je bilo po navadi blago in prehodno, zlasti če je bil natrijev fosinoprilat uporabljen sočasno z diuretikom. To je verjetneje pri bolnikih z obstoječo okvaro ledvic. Potrebno je lahko zmanjšanje odmerka in/ali prekinitve uporabe diuretika in/ali zaviralca ACE.

### *Neravnovesje elektrolitov*

Elektrolite v serumu je treba redno kontrolirati v ustreznih presledkih, tako kot pri vseh bolnikih, ki dobivajo diuretike. Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povzročijo neravnovesje tekočine ali elektrolitov (hipokaliemijo, hiponatriemijo in hipokloremično alkalozo). Bolnike je treba redno kontrolirati glede kliničnih znakov ali simptomov neravnovesja tekočin ali elektrolitov, kot so suhost ust, žeja, šibkost, letargija, zaspanost, nemir, mišične bolečine ali krči, mišična utrujenost, hipotenzija, oligurija, tahikardija in prebavne motnje, npr. navzea ali bruhanje. Čeprav se med uporabo tiazidnih diuretikov lahko pojavi hipokaliemija, zlasti v primeru hitre diureze ali v prisotnosti hude ciroze, lahko sočasno zdravljenje s fosinoprilom zmanjša z diuretiki izzvano hipokaliemijo. Tveganje za hipokaliemijo je največje pri bolnikih s cirozo jeter, bolnikih, ki se jim pojavi hitra diureza, bolnikih, ki ne uživajo dovolj elektrolitov, in tistih, ki sočasno dobivajo kortikosteroide ali ACTH (glejte poglavje 4.5). Edematoznim bolnikom se lahko v vročem vremenu pojavi dilucijska hiponatriemija. Neto učinek kombinacije fosinopril/hidroklorotiazid je lahko zvišanje koncentracije kalija v serumu, njeno znižanje, ali pa ostane koncentracija kalija nespremenjena. Pomanjkanje klorida je praviloma blago in po navadi ne zahteva zdravljenja. Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje kalcija v urinu in lahko povzročijo intermitentno in rahlo zvišanje kalcija v serumu, ne da bi imel bolnik kakšne znane motnje presnove kalcija. Pri nekaterih bolnikih, ki so dolgo časa prejeli tiazide, so opazili patološke spremembe občitničnih žlez s hiperkalcemijo in hipofosfatemijo. Pogostih zapletov hiperparatiroidizma, na primer ledvičnih kamnov, resorpcije kosti in peptičnih razjed, niso opazili. Pred preiskavo paratiroidnega delovanja je treba uporabo tiazidov prekiniti. Tiazidi povečajo izločanje magnezija v urinu; posledica je lahko hipomagneziemija.

*Presnovne motnje*

Pri nekaterih bolnikih, ki dobivajo tiazide, se lahko pojavi hiperurikemija ali akuten napad protina. Sladkornim bolnikom se lahko spremeni potreba po insulinu in prikrita sladkorna bolezen lahko med uporabo tiazida postane očitna. Med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki je opisano povečanje koncentracije holesterola in trigliceridov.

*Kašelj*

Med uporabo zaviralcev ACE, vključno s fosinoprilom, je bil opisan kašelj. Značilno je, da je ta kašelj neproduktiven, trdovraten in izgine po prekinitvi zdravljenja. Kašelj, povzročen z zaviralcem ACE, je treba upoštevati pri diferencialni diagnostiki kašlja.

*Operacije/anestezija*

Bolnikom, ki imajo operacije ali dobijo anestezijo z zdravili, ki povzročijo hipotenzijo, lahko fosinopril blokira nastajanje angiotenzina II sekundarno po kompenzacijskem sproščanju renina. Če je hipotenzija domnevno posledica tega mehanizma, jo je mogoče odpraviti s povečanjem volumna.

*Sistemske eritematozni lupus*

Opisano je, da tiazidni diuretiki povzročijo poslabšanje sistemskega eritematoznega lupusa ali njegovo aktivacijo.

*Stenoza aortne ali mitralne zaklopke, hipertrofična kardiomiopatija*

Tako kot druge zaviralce angiotenzinske konvertaze (ACE) je treba tudi natrijevo sol fosinopрила previdno uporabljati pri bolnikih s stenozo mitralne zaklopke ali obstrukcijo iztoka iz levega prekata, npr. z aortno stenozo ali hipertrofično kardiomiopatijo.

*Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost pri otrocih nista bili dokazani.

*Uporaba pri starostnikih*

Med bolniki, ki so v kliničnih študijah dobivali kombinacijo fosinopril/hidroklortiazid, je bilo 20 % starih od 65 do 75 let. V celoti med temi bolniki in mlajšimi bolniki niso opazili razlik v učinkovitosti ali varnosti, vendar ni mogoče izključiti večje občutljivosti nekaterih starejših oseb.

*Bolniki s presajeno ledvico*

Z jemanjem fosinopрила ni izkušenj pri bolnikih, ki so jim pred kratkim presadili ledvico, zato njegova uporaba v tej skupini bolnikov ni priporočljiva.

*Rasa*

Tako kot drugi zaviralci ACE lahko tudi natrijev fosinoprilat manj učinkovito zniža krvni tlak pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras, verjetno zaradi večje prevalence nizko-reninskih stanj pri hipertenzivnih bolnikih črne rase.

*Serumski kalij*

Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znaten. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in/ali pri bolnikih, ki jemljejo prehranska dopolnila s kalijem (vključno z nadomestki soli), diuretike, ki varčujejo s kalijem, trimetoprim ali kotrimoksazol, poznan tudi kot trimetoprim/sulfametoksazol, in zlasti antagonist aldosterona ali antagonist angiotenzinskih receptorjev, pa se lahko pojavi hiperkaliemija. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, in antagonist angiotenzinskih receptorjev uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic (glejte poglavje 4.5).

*Bolniki s sladkorno boleznijo*

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, zdravljenih s peroralnimi antidiabetiki ali insulinom, je treba prvi mesec zdravljenja z zaviralcem ACE natančno kontrolirati urejenost glukoze v krvi (glejte poglavje 4.5).

## Hidroklorotiazid

### *Nemelanomski kožni rak*

Dve epidemiološki študiji, izvedeni na podlagi podatkov registra raka za Dansko, sta pokazali, da zaradi izpostavljenosti povečanemu kumulativnemu odmerku hidroklorotiazida obstaja povečano tveganje za razvoj nemelanomskega kožnega raka (bazalnoceličnega karcinoma in ploščatoceličnega karcinoma). Učinki hidroklorotiazida, ki povzročajo občutljivost na svetlobo, bi lahko delovali kot potencialni mehanizem za nemelanomski kožni rak.

Bolniki, ki se zdravijo s hidroklorotiazidom, morajo biti obveščeni o tveganju za razvoj nemelanomskega kožnega raka, in treba jim je svetovati, naj si redno pregledujejo kožo in naj takoj obvestijo zdravnika, če najdejo kakršne koli na novo nastale sumljive kožne spremembe. Možna preventivna ukrepa za zmanjševanje tveganja za nastanek kožnega raka, ki naj se svetujeta bolnikom, sta zmanjšanje izpostavljenosti sončni svetlobi in UV-žarkom ter uporaba ustrezne zaščite v primeru izpostavljenosti. Sumljive kožne spremembe je treba čim prej pregledati, po možnosti naj se opravi tudi histološki pregled biopsij. Poleg tega bi bilo morda treba ponovo premisliti o uporabi hidroklorotiazida pri bolnikih, ki so že preboleli nemelanomskega kožnega raka (glejte tudi poglavje 4.8).

### *Presnovi in endokrini učinki*

Zdravljenje s tiazidi lahko zmanjša toleranco za glukozo. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka insulina ali peroralnih antidiabetikov (glejte poglavje 4.5). Prikrita sladkorna bolezen lahko postane med zdravljenjem s tiazidi očitna.

Med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki je opisano zvečanje koncentracije holesterola in trigliceridov. Zdravljenje s tiazidi lahko nekaterim bolnikom sproži hiperurikemijo in/ali protin.

### *Drugo*

Preobčutljivostne reakcije se lahko pojavijo tako pri bolnikih z anamnezo alergije ali bronhialne astme kot pri bolnikih brez takšne anamneze.

## Natrijev fosinoprilat/hidroklorotiazid

### *Tveganje za hipokaliemijo*

Kombinirana uporaba zaviralca ACE in tiazidnega diuretika ne izključuje možnosti hipokaliemije. Potrebne so redne kontrole kalija v serumu.

## Pomožne snovi

### *Natrij*

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### *Laktoza*

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Natrijev fosinoprilat

#### *Diuretiki*

Če se bolniku, ki dobiva natrijevo sol fosinopрила, v zdravljenje doda diuretik, je antihipertenzivni učinek običajno aditiven.

Bolnikom, ki že dobivajo diuretike – zlasti če je bilo diuretično zdravljenje uvedeno pred kratkim – se lahko krvni tlak po dodatku natrijevega fosinoprilata občasno čezmerno zniža. Možnost simptomatske hipotenzije med uporabo natrijevega fosinoprilata je mogoče zmanjšati z opustitvijo diuretika pred začetkom zdravljenja z natrijevim fosinoprilatom (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

*Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij*  
 Čeprav serumski kalij običajno ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z natrijevim fosinoprilatom, lahko pojavi hiperkaliemija. Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko povzročijo znatno povečanje kalija v serumu. Pri sočasni uporabi natrijevega fosinoprilata z drugimi zdravili, ki povečajo kalij v serumu, kot sta trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), je potrebna previdnost, saj je za trimetoprim znano, da deluje kot diuretik, ki varčuje s kalijem, podobno kot amilorid. Zato kombinacija natrijevega fosinoprilata z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva. Če je sočasna uporaba indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati kalij v serumu.

#### *Ciklosporin*

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s ciklosporinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

#### *Heparin*

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s heparinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

#### *Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)*

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), lahko obstaja povečano tveganje za hiperkaliemijo (glejte poglavje 4.4).

#### *Zdravila, ki povečujejo tveganje za angioedem*

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana, ker povečuje tveganje za angioedem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.4).

#### *Litij*

Med hkratno uporabo litija in zaviralcev ACE je opisano reverzibilno povečanje koncentracije litija v serumu in povečanje njegovih toksičnih učinkov. Uporaba natrijevega fosinoprilata z litijem ni priporočljiva. Če se ta kombinacija izkaže za potrebno, je treba skrbno kontrolirati koncentracijo litija v serumu.

#### *Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID – anti-inflammatory non-steroidal drugs), vključno z acetilsalicilno kislino ( $\geq 3$ g/dan)*

Kronična uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko zmanjša antihipertenzivni učinek zaviralca ACE. Nesteroidna protivnetna zdravila in zaviralci ACE imajo aditiven učinek na zvišanje kalija v serumu in lahko poslabšajo delovanje ledvic. Ti učinki so po navadi reverzibilni. Redko se lahko pojavi akutna odpoved ledvic, zlasti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, npr. pri starejših ali dehidriranih bolnikih.

#### *Drugi antihipertenzivi*

Kombinacija z drugimi antihipertenzivnimi zdravili, npr. zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, metildopo, antagonisti kalcija in diuretiki, lahko poveča antihipertenzivni učinek.

Sočasna uporaba z gliceriltrinitratom in drugimi nitrati ali drugimi vazodilatatorji lahko dodatno zniža krvni tlak.

#### *Triciklični antidepresivi/antipsihotiki/anestetiki*

Sočasna uporaba določenih anestetikov, tricikličnih antidepresivov in antipsihotikov z zaviralci ACE lahko dodatno zniža krvni tlak (glejte poglavje 4.4).

#### *Simpatikomimetiki*



Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivne učinke zaviralcev ACE.

#### *Antidiabetiki*

Epidemiološke študije kažejo, da lahko sočasna uporaba zaviralcev ACE in zdravil proti sladkorni bolezni (insulina, peroralnih antidiabetikov) poveča učinek teh zdravil na znižanje glukoze v krvi in s tem tveganje za hipoglikemijo. To je verjetneje v prvih tednih kombiniranega zdravljenja in pri bolnikih z okvaro ledvic.

#### *Acetilsalicilna kislina, trombolitiki, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, nitrati*

Natrijev fosinoprilat se lahko uporablja sočasno z acetilsalicilno kislino (v kardioloških odmerkih), trombolitiki, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in/ali nitrati.

#### *Imunosupresivi, citostatiki, sistemski kortikosteroidi ali prokainamid, alopurinol*

Izogibati se je treba uporabi natrijevega fosinoprilata z imunosupresivnimi zdravili in/ali zdravili, ki lahko povzročijo levkopenijo.

#### *Alkohol*

Alkohol poveča hipotenzivni učinek natrijevega fosinoprilata.

#### *Antacidi*

Antacidi (npr. aluminijev hidroksid, magnezijev hidroksid, simetikon) lahko poslabšajo absorpcijo natrijevega fosinoprilata, zato morata med zaužitjem enega in drugega zdravila miniti vsaj 2 uri.

#### *Laboratorijska medsebojna delovanja*

Natrijev fosinoprilat lahko povzroči lažno nizke izvide ravni digoksina v serumu pri testih, ki uporabljajo metodo absorpcije z ogljem (komplet RIA Digi-Tab<sup>®</sup> za digoksin). Namesto tega se lahko uporabljajo drugi kompleti, ki vsebujejo s protitelesi prevlečeno cev. Nekaj dni pred preiskavami občitnice je priporočljivo prekiniti zdravljenje z natrijevim fosinoprilatom.

#### Hidroklorotiazid

##### *Alkohol, barbiturati in narkotični analgetiki*

Ortostatska hipotenzija lahko postane izrazitejša.

##### *Amfotericin B (parenteralni), karbenoksolon, kortikosteroidi, kortikotropin (ACTH) ali stimulirajoča odvajala*

Hidroklorotiazid lahko poveča neravnovesje elektrolitov, zlasti hipokaliemijo.

##### *Zdravila za zniževanje krvnega sladkorja (peroralna zdravila in insulin)*

Tiazidi lahko zvišajo nivo glukoze v krvi, zato je potrebno prilagoditi odmerek antidiabetičnih zdravil (glejte poglavje 4.4).

##### *Kalcijeve soli in vitamin D*

Med sočasno uporabo tiazidnih diuretikov se lahko koncentracija kalcija v serumu zveča zaradi manjšega izločanja kalcija.

##### *Digitalisni glikozidi*

Večje tveganje za zastrupitev z digitalisom, povezano s hipokaliemijo, povzročeno zaradi tiazida.

##### *Holestiramin in holestipol*

Ti zdravili lahko zakasnita ali zmanjšata absorpcijo hidroklorotiazida. Zato mora bolnik sulfonamidne diuretike vzeti vsaj 1 uro pred tema zdraviloma ali od 4 do 6 ur po teh zdravilih.

##### *Presorni amini (npr. adrenalin)*

Možno je manjše reagiranje na vazopresorje, vendar ne v meri, ki bi *a priori* preprečevala njihovo uporabo.

*Citostatična zdravila (npr. ciklofosfamid, fluorouracil, metotreksat)*

Izrazitejši toksični učinki na kostni mozeg (zlasti granulocitopenija), ker hidroklorotiazid zmanjša izločanje teh citotoksičnih snovi skozi ledvice.

*Zdravila proti protinu (npr. alopurinol, benzbromaron)*

Hidroklorotiazid lahko zviša koncentracijo sečne kisline, zato bo morda potrebno prilagoditi odmerek zdravil proti protinu. Potrebno je zvečanje odmerka probenecida ali sulfinpirazona.

*Zdravila, povezana s torsade de pointes*

Ker obstaja tveganje za hipokaliemijo, je potrebna previdnost med sočasno uporabo hidroklorotiazida z zdravili, povezanimi s *torsade de pointes*, npr. nekaterimi antiaritmiki, nekaterimi antipsihotiki ter drugimi zdravili, ki povzročajo *torsade de pointes*.

*Zdravila, ki se uporabljajo med operacijami*

Hidroklorotiazid lahko poveča učinke nedepolarizirajočih mišičnih relaksantov, predanestetikov in anestetikov, uporabljenih v kirurgiji (npr. tubokurarinijevega klorida in galamin-trietiodida); potrebne so lahko prilagoditve odmerka. Bolnike je treba kontrolirati glede neravnovesja tekočine in elektrolitov; če je mogoče je treba takšno neravnovesje odpraviti pred operacijo. Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki uporabljajo kombinacijo fosinopril/hidroklorotiazid in presorna sredstva (npr. noradrenalin) ter imajo operacijo. Predanesthetike in anestetike je treba uporabiti v manjšem odmerku; če je mogoče, je treba zdravljenje s hidroklorotiazidom prekiniti en teden pred operacijo.

*Klinična kemija*

Hidroklorotiazid lahko diagnostično zmoti bentiromidni test. Tiazidi lahko znižajo koncentracijo na beljakovine vezanega joda (PBI) v serumu, brez znakov ščitničnih motenj.

*Drugi diuretiki in antihipertenzivna zdravila*

Tiazidna sestavina zdravila Fosicard HCT lahko poveča delovanje drugih antihipertenzivnih zdravil, zlasti ganglijskih zaviralcev ali antagonistov adrenergičnih receptorjev s perifernim delovanjem. Hidroklorotiazid lahko medsebojno deluje z diazoksidom; kontrolirati je treba koncentracijo glukoze v krvi in sečne kisline v serumu ter krvni tlak.

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšanega delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Natrijev fosinoprilat/hidroklorotiazid*Diuretiki, ki zadržujejo kalij, in dodatki kalija*

Zaviralci ACE zmanjšajo izgubljanje kalija, ki ga povzročijo diuretiki. Zlasti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic lahko diuretiki, ki zadržujejo kalij (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), dodatki kalija ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, bistveno zvišajo koncentracijo kalija v serumu. Če je hkratna uporaba indicirana zaradi dokazane hipokaliemije, jih je treba uporabljati previdno in pogosto kontrolirati kalij v serumu (glejte poglavje 4.4).

*Litij*

Med sočasno uporabo litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu in povečanju njegovih toksičnih učinkov. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov lahko poveča že tako zvečano tveganje za toksične učinke litija med uporabo zaviralcev ACE. Kombinacija natrijevega fosinoprilata in hidroklorotiazida z litijem zato ni priporočljiva. Če se izkaže, da je potrebna, je treba natančno kontrolirati koncentracijo litija v serumu.

*Zaviralci sinteze endogenih prostaglandinov*

Pri nekaterih bolnikih lahko ta zdravila zmanjšajo učinke diuretikov. Opisano je tudi, da lahko indometacin zmanjša antihipertenzivni učinek drugih zaviralcev ACE, zlasti v primeru hipertenzije z

nizkim reninom. Druga nesteroidna protivnetna zdravila (npr. acetilsalicilna kislina) lahko morda učinkujejo podobno.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

###### *Zaviralci ACE:*

Zaviralcev ACE ni priporočljivo uporabljati v prvem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.4). Uporaba zaviralcev ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti je kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki izsledki o tveganju teratogenih učinkov po izpostavljenosti zaviralcem ACE v prvem trimesečju nosečnosti niso dokončni, toda majhnega povečanja tveganja ni mogoče izključiti. Če nadaljnje zdravljenje z zaviralcem ACE ni nujno potrebno, je treba bolnice, ki načrtujejo nosečnost, prevesti na druga antihipertenzivna zdravila, katerih varnostne značilnosti med nosečnostjo so ugotovljene. Zdravljenje z zaviralci ACE je treba končati takoj po ugotovitvi nosečnosti in uvesti drugo zdravilo, če je primerno. Znano je, da ima izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem in tretjem trimesečju pri človeku toksične učinke na plod (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela osifikacija lobanje) in novorojenčka (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija). (Glejte poglavje 5.3.) V primeru izpostavljenosti zaviralcu ACE od drugega trimesečja nosečnosti naprej je priporočljivo z ultrazvokom preveriti delovanje ledvic in lobanjo. Dojenčke, katerih matere so jemale zaviralce ACE, je treba natančno kontrolirati glede hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

###### *Hidroklorotiazid:*

Izkušenj s hidroklorotiazidom med nosečnostjo je malo, še zlasti v prvem trimesečju. Študij na živalih ni dovolj. Hidroklorotiazid prehaja skozi placento. Glede na farmakološki mehanizem delovanja hidroklorotiazida je možno, da hidroklorotiazid med drugim in tretjim trimesečjem poslabša fetoplacentno perfuzijo ter pri plodu in novorojenčku povzroči učinke, kot so zlatenica, motnje ravnovesja elektrolitov in trombocitopenija. Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za zdravljenje gestacijskih edemov, gestacijske hipertenzije ali preeklampsije; obstaja namreč tveganje za zmanjšanje volumna plazme in hipoperfuzijo placentne, brez ugodnega vpliva na potek bolezni. Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije pri nosečnicah, razen v tistih redkih primerih, ko ni mogoče uporabiti nobenega drugega zdravila.

##### Dojenje

###### *Natrijev fosinoprilat:*

Informacij o uporabi natrijevega fosinoprilata med obdobjem dojenja je zelo malo, zato zdravila Fosicard HCT med tem obdobjem ni priporočljivo uporabljati. Prednost imajo druga zdravila, katerih varnostne značilnosti med dojenjem so boljše ugotovljene; to še posebej velja pri dojenju novorojenčkov ali nedonošenčkov.

###### *Hidroklorotiazid:*

Hidroklorotiazid se pri človeku v majhni količini izloča v materino mleko. Veliki odmerki tiazidov, ki povzročijo močno diurezo, lahko zavrejo nastajanje mleka. Hidroklorotiazida ni priporočljivo uporabljati med obdobjem dojenja. Če je hidroklorotiazid uporabljen med obdobjem dojenja, je treba uporabljati čim manjše odmerke.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanje strojev niso bile opravljene.

#### 4.8 Neželeni učinki

Med zdravljenjem z natrijevim fosinoprilatom, drugimi zaviralci ACE ali hidroklorotiazidom so opažali naslednje neželene učinke:

Pogostnost spodaj naštetih neželenih učinkov je opredeljena upoštevaje naslednjo konvencijo:

Zelo pogosti: > 1/10

Pogosti: > 1/100 do < 1/10

Občasni: > 1/1.000 do < 1/100

Redki: > 1/10.000 do < 1/1.000

Zelo redki: < 1/10.000

Neznana (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo)

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinki</b>
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	Pogosti	okužba zgornjih dihal
	Občasni	rinitis
	Redki	sialadenitis
	Neznana	faringitis
<i>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</i>	Neznana	nemelanomski kožni rak (bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom)
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	Občasni	prehodno znižanje hemoglobina, znižanje hematokrita
	Redki	eozinofilija, depresija kostnega mozga
	Neznana	limfadenopatija, levkopenija, nevtropenija, agranulocitoza, trombocitopenija, anemija (vključno z aplastično anemijo in hemolitično anemijo)
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	Zelo pogosti	hiperglikemija, glikozurija, hiperurikemija, neravnovesje elektrolitov (vključno s hiponatriemijo in hipokaliemijo), zvišanje holesterola in trigliceridov
	Občasni	anoreksija, hiperkaliemija
	Neznana	protin, hipokloremična alkalozna metabolična alkalozna
<i>Psihiatrične motnje</i>	Občasni	zmedenost
	Redki	nemir, motnja spanja
	Neznana	depresija, motnja libida
<i>Bolezni živčevja</i>	Pogosti	glavobol, omotica
	Občasni	motnje okušanja, tremor
	Redki	disfazija, spominske motnje, dezorientiranost
	Neznana	somnolenca, parestezije, hipestezija, sinkopa, cerebrovaskularni inzulit
<i>Očesne bolezni</i>	Neznana	motnja vida, ksantopsija, prehodno zamegljen vid
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	Občasni	bolečine v ušesu
	Neznana	tinitus, vrtoglavica
<i>Srčne bolezni</i>	Pogosti	tahikardija, palpitacije
	Občasni	zastoj srca, prevodne motnje
	Neznana	motnja srčnega ritma, angina pectoris, miokardni infarkt
<i>Žilne bolezni</i>	Občasni	hipertenzija, šok, prehodni ishemični napad
	Redki	krvavitev, bolezen perifernih žil
	Neznana	hipotenzija, ortostatska hipotenzija, intermitentna klavdikacija, nekrotizirajoči vaskulitis, zardevanje
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega</i>	Pogosti	kašelj
	Občasni	dispneja, traheobronhitis, sinuzitis
	Redki	epistaksa, laringitis/hripavost, pljučnica

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinki</b>
<i>prostora</i>	Neznana	kongestija sinusov, dihalna stiska, pnevmonitis, pljučni edem, bronhospazem
<i>Bolezni prebavil</i>	Pogosti	zaprtost, draženje želodca
	Občasni	suhost ust, flatulenca
	Redki	spremembe (lezije) v ustih, oteklost jezika, napihnjenost trebuha, disfagija
	Zelo redki	intestinalni angioedem, (sub)ileus
	Neznana	navzea, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, dispepsija, gastritis, ezofagitis, pankreatitis, dizgevizija
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	Zelo redki	odpoved jeter
	Neznana	hepatitis, holestatski ikterus
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	Pogosti	dermatitis
	Občasni	hiperhidroza
	Redki	reakcije, podobne kožnemu eritematoznemu lupusu, reaktiviranje kožnega eritematoznega lupusa, anafilaktične reakcije, toksična epidermalna nekroliza
	Neznana	angioedem, izpuščaj, Stevens-Johnsonov sindrom, purpura, srbenje, urtikarija, fotosenzibilnostna reakcija, kompleks simptomov*
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	Pogosti	mišično-skeletne bolečine
	Redki	artritis
	Neznana	mialgija, spazmi mišic, artralgijska
<i>Bolezni sečil</i>	Občasni	intersticijski nefritis, proteinurija
	Redki	moteno delovanje ledvic, bolezni prostate
	Zelo redki	akutna odpoved ledvic
	Neznana	polakisurija, dizurija, odpoved ledvic
	<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	Neznana
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	Pogosti	utrujenost, šibkost
	Občasni	pireksija, periferni edemi, nenadna smrt, torakalne bolečine
	Redki	šibkost v eni okončini
	Neznana	edemi, bolečina v prsih, astenija
<i>Preiskave</i>	Pogosti	reverzibilno zvišanje koncentracije snovi, ki se po navadi izločajo v urinu (kreatinin, sečnina)
	Občasni	povečanje telesne mase
	Redki	rahlo zvišanje hemoglobina, hiponatriemija
	Neznana	nenormalni izvidi testov delovanja jeter (zvišanje vrednosti transaminaz, zvišanje laktat-dehidrogenaze v krvi, zvišanje alkalne fosfataze v krvi in zvišanje bilirubina v krvi), nenormalne vrednosti elektrolitov v krvi, nenormalna vrednost sečne kisline v krvi, glukoze v krvi, magnezija v krvi, holesterola v krvi, trigliceridov v krvi, kalcija v krvi

\* Poročali so o skupku simptomov, ki lahko vključuje enega ali več od naslednjih: zvišano telesno temperaturo, mialgijo, artralgijsko/artritis, pozitivna protitjedna protitelesa (ANA), hitrejšo sedimentacijo eritrocitov (SR), eozinofilijo in levkocitozo, izpuščaj, fotosenzibilnost ali druge dermatološke manifestacije.

Opis izbranih neželenih učinkov

Nemelanomski kožni rak: na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

V kliničnih preskušanjih s kombinacijo fosinopril/hidroklorotiazid je bila incidenca neželenih učinkov pri starejših ( $\geq 65$  let) podobna kot pri mlajših bolnikih.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### Simptomi

Glede na stopnjo prevelikega odmerjanja se lahko pojavijo naslednji simptomi: huda hipotenzija, bradikardija, cirkulacijski šok, elektrolitske motnje, odpoved ledvic, dolgotrajna diureza, depresija zavesti (vključno s komo), konvulzije, pareza, motnje srčnega ritma, paralitični ileus.

### Zdravljenje

Priporočeno zdravljenje prevelikega odmerjanja je intravensko infundiranje fiziološke raztopine. Bolnika je treba po zaužitju prevelikega odmerka skrbno nadzorovati, po možnosti v enoti za intenzivno nego. Pogosto je treba kontrolirati elektrolite in kreatinin v serumu. Priporočeni ukrepi obsegajo sprožitev bruhanja in/ali izpiranje želodca in popravo dehidracije, neravnovesja elektrolitov in hipotenzije z uveljavljenimi postopki. Če od zaužitja še ni minilo dolgo časa, je treba uporabiti ukrepe za preprečitev absorpcije, npr. izpiranja želodca, uporabo adsorbentov in natrijevega sulfata v 30 minutah po zaužitju, in za hitrejšo odstranjevanje. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v položaj za šok in mu hitro zagotoviti dodajanje soli in tekočine. V poštev pride zdravljenje z angiotenzinom II. Bradikardijo ali izrazite vagalne reakcije je treba zdraviti z atropinom. V poštev pride uporaba srčnega spodbujevalnika. Fosinopril iz telesa ni mogoče odstraniti z dializo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci angiotenzinske konvertaze in diuretiki, oznaka ATC: C09BA09

Zdravilo Fosicard HCT je kombinacija zaviralca angiotenzinske konvertaze (natrijev fosinoprilat) in diuretika (hidroklorotiazid).

### Natrijev fosinoprilat

#### *Mehanizem delovanja*

Natrijev fosinoprilat je estersko predzdravilo dolgodelujočega zaviralca ACE, fosinoprilata. Po peroralni uporabi se fosinopril hitro in povsem presnovi v aktivni fosinoprilat. Natrijev fosinoprilat vsebuje fosfinsko skupino, ki se specifično veže na aktivno mesto peptidildipeptidaze angiotenzinske

konvertaze in prepreči spremembo decapeptida angiotenzina I v oktapeptid angiotenzin II. Koncentracija angiotenzina II se tako zmanjša; posledica je zmanjšanje vazokonstrikcije in izločanja aldosterona, kar lahko izzove rahel porast kalija v serumu in izgubljanje natrija in vode. Pretok krvi skozi ledvice in hitrost glomerulne filtracije se po navadi ne spremenita. Zavrtje ACE prepreči tudi razgradnjo močnega vazodepresorja bradikininina. To pripomore k antihipertenzivnemu učinku; natrijev fosinoprilat deluje terapevtsko pri hipertenzivnih bolnikih z majhno koncentracijo renina.

#### *Farmakodinamični učinki*

Natrijev fosinoprilat bolnikom s hipertenzijo zniža krvni tlak stoje in leže, brez bistvenega porasta srčne frekvence. Pri hipertenziji natrijev fosinoprilat zniža krvni tlak v eni uri po uporabi, največji učinek pa je opazen v 3 do 6 urah. Z običajnim dnevnim odmerkom traja antihipertenzivni učinek 24 ur. Nekaterim bolnikom, ki dobivajo manjše odmerke, se lahko učinek na koncu odmernega intervala zmanjša. Ortostatski učinki in tahikardija so redki, a se lahko pojavijo pri bolnikih, ki jim primanjkuje soli ali so hipovolemični (glejte poglavje 4.4). Nekateri bolniki za optimalno znižanje krvnega tlaka potrebujejo od 3 do 4 tedne zdravljenja. Natrijev fosinoprilat in tiazidni diuretiki imajo aditivne učinke.

#### *Klinična učinkovitost in varnost*

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opazili večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

#### Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid je benzotiazidin. Tiazidi delujejo neposredno na ledvice in povečajo izločanje natrijevega klorida in s tem tudi vode. Glavno mesto njihovega klinično pomembnega delovanja je začetni del distalnega tubula. V njem zavrejo električno nevtralni sotransport Na-Cl v luminalni celični membrani. Izločanje kalija in magnezija se poveča, izločanje kalcija pa se zmanjša. Hidroklorotiazid povzroči rahlo izločanje hidrogenkarbonata, izločanje klorida pa preseže izločanje natrija. Med zdravljenjem s hidroklorotiazidom se lahko pojavi metabolična acidoza. Tako kot druge organske kisline se tudi hidroklorotiazid aktivno izloča v proksimalnem tubulu. Njegov diuretični učinek se ohrani tudi pri metabolični acidozi ali metabolični alkalozii. Kot možne mehanizme antihipertenzivnega delovanja hidroklorotiazida navajajo spremembo ravnovesja natrija, zmanjšanje zunajceličnega volumna vode in plazme, spremembo ledvične žilne upornosti in zmanjšano odzivnost na noradrenalin in angiotenzin II.

Izločanje elektrolitov in vode zaradi hidroklorotiazida se začne po 2 urah, vrh doseže po 3 do 6 urah in traja od 6 do 12 ur. Antihipertenzivni učinek se najprej pojavi po 3 do 4 dneh in se lahko ohrani še en teden po koncu zdravljenja.

### Klinična učinkovitost in varnost

Nemelanomski kožni rak: Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom. Ena od študij je vključevala 71.533 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 8.629 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom, ki so jih primerjali s kontrolnim vzorcem 1.430.833 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 172.462 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom. Veliki odmerki hidroklorotiazida (kumulativno  $\geq 50.000$  mg) so bili povezani s prilagojenim razmerjem obetov (OR) 1,29 (95-odstotni IZ: 1,23–1,35) za bazalnocelični karcinom in 3,98 (95-odstotni IZ: 3,68–4,31) za ploščatocelični karcinom. Pokazalo se je jasno razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom nanj, tako pri bazalnoceličnem karcinomu kot pri ploščatoceličnem karcinomu. Druga študija je pokazala možno povezavo med rakom ustnice (ploščatoceličnim karcinomom) in izpostavljenostjo hidroklorotiazidu. S pomočjo strategije vzorčenja iz tveganih populacij so primerjali 633 primerov raka ustnice s kontrolno populacijo 63.067 bolnikov. Razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom so dokazali s tem, da se je prilagojeni OR z 2,1 (95-odstotni IZ: 1,7–2,6), zvišal na 3,9 (3,0–4,9) pri velikih odmerkih ( $\sim 25.000$  mg) in celo na 7,7 (5,7–10,5) pri največjih kumulativnih odmerkih ( $\sim 100.000$  mg) (glejte tudi poglavje 4.4).

### Natrijev fosinoprilat / hidroklorotiazid

Doslej ni bilo študij, ki bi analizirale kardiovaskularno obolevnost in umrljivost med uporabo zdravila Fosicard HCT (fiksne kombinacije fosinoprila in hidroklorotiazida). Epidemiološke študije so pokazale, da se kardiovaskularna obolevnost in umrljivost med dolgotrajno uporabo hidroklorotiazida zmanjšata.

Zdravilo Fosicard HCT deluje antihipertenzivno in diuretično. Fosinopril in hidroklorotiazid se lahko za zdravljenje hipertenzije uporabljata sama ali v kombinaciji. V kliničnih preskušanjih je bil antihipertenzivni učinek fosinoprila in hidroklorotiazida sinergističen. Največje znižanje krvnega tlaka je bilo doseženo v 2 do 6 urah po uporabi kombinacije, antihipertenzivni učinek pa je trajal 24 ur. Fosinopril lahko zmanjša s hidroklorotiazidom povezano izgubo kalija.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Natrijev fosinoprilat

#### *Absorpcija*

Po peroralni uporabi je absorpcija fosinoprila v povprečju od 30 do 40 %. Prisotnost hrane v prebavilih ne vpliva na absorpcijo fosinoprila, lahko pa zmanjša njeno hitrost. Hitra in popolna hidroliza v aktivni fosinoprilat se zgodi v črevesni sluznici in jetrih. Čas do  $C_{max}$  ni odvisen od odmerka;  $C_{max}$  je dosežena v približno treh urah in se sklada z največjim zavrtjem presornega odziva angiotenzina I od 3 do 6 ur po uporabi. Po večkratnih ali posameznih odmerkih so farmakokinetični parametri ( $C_{max}$ , AUC) neposredno sorazmerni uporabljenemu odmerku fosinoprila.

#### *Porazdelitev*

Fosinoprilat je v veliki meri ( $> 95$  %) vezan na beljakovine, ima razmeroma majhen volumen porazdelitve in zanemarljivo vezavo na celične komponente v krvi.

#### *Biotransformacija*

Eno uro po peroralni uporabi natrijevega fosinoprilata ostane manj kot 1 % fosinoprila v plazmi nespremenjenega; 75 % ga je prisotnega kot aktivnega fosinoprilata, od 15 do 20 % kot (neaktivnega) fosinoprilatovega glukuronida in preostanek ( $\sim 5$  %) kot (aktivnega) 4-hidroksi-presnovka fosinoprilata.

#### *Izločanje*

Odstranjevanje intravensko uporabljenega fosinoprila poteka po jetrni in ledvični poti. Pri hipertenzivnih bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in jeter, ki so prejeli ponavljajoče se odmerke fosinoprila, je bil učinkovit  $t_{1/2}$  za kopičenje fosinoprilata v povprečju 11,5 ure. Odstranjevanje fosinoprila poteka po jetrni in ledvični poti.



*Posebne skupine bolnikov*

Pri bolnikih z odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 80 ml/min) je celotni telesni očistek fosinoprilata približno pol tistega pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, ni pa opaznih bistvenih sprememb v absorpciji, biološki uporabnosti in vezavi na beljakovine v plazmi. Očistek fosinoprilata se ne spreminja s stopnjo okvare ledvic; zmanjšano izločanje skozi ledvice se kompenzira z večjim hepatobiliarnim izločanjem. Rahlo povečanje AUC (manj kot dvakratno normalno vrednost) so opazili pri bolnikih z različnimi stopnjami odpovedi ledvic, vključno s končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina < 10 ml/min).

Pri bolnikih z odpovedjo jeter (alkoholizem ali biliarna ciroza) hidroliza natrijevega fosinoprilata ni bistveno zmanjšana, lahko pa se upočasni; celotni očistek fosinoprilata je skoraj polovica očistka, opaženega pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter.

Hidroklorotiazid*Biološka uporabnost*

Po peroralni uporabi se iz prebavil absorbira približno 80 % hidroklorotiazida. Sistemska uporabnost je  $71 \pm 15$  %.

*Porazdelitev*

Vezava hidroklorotiazida na beljakovine v plazmi je 65 % in relativni volumen porazdelitve je od 0,5 do 1,1 l/kg.

*Presnova in izločanje*

Hidroklorotiazid se pri zdravih osebah več kot 95-odstotno izloči v nespremenjeni obliki skozi ledvice.

*Eliminacija*

Eliminacijski razpolovni čas pri osebah z normalnim delovanjem ledvic je 2,5 ure. Največja koncentracija v plazmi je običajno dosežena po 2 do 5 urah. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic se poveča in je pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic približno 20 ur.

Diuretični učinek se pojavi v 1 do 2 urah. Diuretični učinek traja od 10 do 12 ur, odvisno od odmerka, antihipertenzivni učinek pa se ohrani do 24 ur.

**5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala niso pokazali večjega tveganja za človeka.

Poskusi na živalih so pokazali, da zaviralci angiotenzinske konvertaze neugodno vplivajo na pozni razvoj ploda ter povzročajo fetalno obolevnost in prirojene nepravilnosti, še zlasti lobanje. Opisani so tudi fetotoksični učinki, intrauterina upočasnitev rasti in perzistenten arteriozni duktus. Te razvojne nepravilnosti so domnevno deloma posledica neposrednega delovanja zaviralcev ACE na plodov sistem renin-angiotenzin, deloma pa posledica ishemije, ki nastane zaradi hipotenzije pri materi in zmanjša fetoplacentni pretok krvi ter oskrbo ploda s kisikom in hranili (glejte poglavje 4.6).

**6. FARMACEVTSKI PODATKI****6.1 Seznam pomožnih snovi:**

laktoza monohidrat  
titanov dioksid (E 171)  
rumeni železov oksid (E 172)  
rdeči železov oksid (E 172)  
predgelirani škrob (koruzni)

premreženi natrijev karmelozat  
glicerildibehenat

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omot iz Al/Al

Velikosti pakiranj: 10, 14, 20, 30, 50, 60 in 100 tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavikurvegur 76-78  
220 Hafnarfjordur  
Islandija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/10/00654/001-007

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 1. 6. 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 5. 5. 2014

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

15. 11. 2019