**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ENULID 15 mg/25 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film di ENULID 15 mg/25 mg contiene:

| | |
|---|---|
| moexipril cloridrato | 15 mg |
| idroclorotiazide | 25 mg |

Eccipiente con effetti noti: lattosio

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.
Compresse ovali gialle rivestite con film con nucleo bianco; linea di frattura da un lato e sul bordo. Incise con la dicitura SP sul lato superiore e con la dicitura 725 sul lato inferiore.
La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

ENULID è indicato per il trattamento dell'ipertensione essenziale, quando è richiesto un controllo della pressione arteriosa aggiuntivo rispetto alla monoterapia con moexipril cloridrato o idroclorotiazide. Questa combinazione fissa è indicata nei pazienti la cui pressione è stata stabilizzata con i singoli componenti somministrati nelle stesse proporzioni.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

I pazienti la cui pressione arteriosa è stata stabilizzata con una libera associazione costituita da 15 mg di moexipril cloridrato e di 25 mg di idroclorotiazide devono prendere una compressa rivestita di ENULID 15 mg/25 mg al giorno, al mattino.
Le associazioni a dose fissa non sono consigliate per la terapia iniziale. Di conseguenza, un paziente la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata con moexipril o con idroclorotiazide può essere trattato con l'associazione fissa di moexipril cloridrato e idroclorotiazide, se la pressione arteriosa è stata stabilizzata con la libera associazione di questi componenti somministrati nelle stesse proporzioni.

*Raccomandazioni per l'impiego in pazienti con alterazione della funzionalità renale e in pazienti anziani.*
ENULID non deve essere somministrato a pazienti con grave alterazione della funzionalità renale (clearance della creatinina <40 ml/min; vedere paragrafo 4.3).



Documento reso disponibile da AIFA il 31/10/2019
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Nei pazienti con alterazione della funzionalità renale da lieve a moderata (clearance della creatinina >40 ml/min ma <60 ml/min) e nei pazienti anziani (oltre i 65 anni), questa associazione fissa deve essere somministrata con molta cautela e devono essere somministrati preferibilmente 7,5 mg di moexipril cloridrato e 12,5 mg di idroclorotiazide.

In aggiunta, nei pazienti con alterata funzionalità renale, è obbligatorio uno stretto monitoraggio della funzionalità renale da parte del medico.

*Popolazione pediatrica*
ENULID è controindicato nei bambini (vedere paragrafo 4.3).

## 4.3 Controindicazioni

ENULID non deve essere usato in pazienti con:
- ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- anamnesi di angioedema in corso di precedenti terapie con ACE-inibitori;
- edema angioneurotico ereditario/idiopatico;
- secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- anuria e/o funzionalità renale gravemente compromessa (clearance della creatinina <40 ml/min);
- recente trapianto renale;
- proteinuria clinicamente significativa (>1g/giorno);
- aldosteronismo primario;
- ipokaliemia refrattaria, iponatriemia, ipercalcemia e iperuricemia sintomatica.
- L'uso concomitante di ENULID 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 $m^2$) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan
  ENULID non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5)

A causa della mancanza di sufficiente esperienza terapeutica, ENULID non deve essere usato in:
- pazienti in dialisi;
- pazienti affetti da epatopatia primaria o con alterata funzionalità epatica;
- pazienti con insufficienza cardiaca scompensata non trattata;
- bambini.

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

*Ipotensione*
ENULID può provocare una profonda caduta della pressione arteriosa specialmente dopo l'assunzione della prima dose, con sintomi quali capogiro, sensazione di debolezza e disturbi visivi, raramente possono verificarsi casi di sincope. Nell'8% dei pazienti trattati con un'associazione di moexipril e idroclorotiazide è stata osservata ipotensione sintomatica, che ha indotto la sospensione della terapia in circa l'1% dei casi.
L'ipotensione sintomatica è rara in pazienti con ipertensione non complicata. È più probabile che si verifichi in pazienti con deplezione di sale e/o volume come risultato di una prolungata terapia diuretica, di restrizione dell'assunzione di sale con la dieta, dialisi, diarrea o vomito. È stata segnalata principalmente in pazienti con insufficienza cardiaca grave con o senza insufficienza renale associata. Questi pazienti devono essere attentamente seguiti ogni qualvolta la dose di ENULID viene aumentata.
Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, trattato con somministrazione endovenosa di soluzione fisiologica. Il trattamento con ENULID può solitamente essere continuato in seguito al la normalizzazione della pressione arteriosa e della volemia.



Documento reso disponibile da AIFA il 31/10/2019
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

*Pazienti con ipertensione renovascolare / Pazienti con stenosi dell'arteria renale bilaterale o stenosi dell'arteria renale del singolo rene funzionante*
Vi è maggior rischio di ipotensione grave e insufficienza renale quando vengono trattati con ENULID pazienti con ipertensione renovascolare e stenosi bilaterale preesistente dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale in presenza di un rene solitario. La perdita della funzionalità renale può verificarsi, con soltanto lievi variazioni della creatininemia, anche in pazienti con stenosi unilaterale dell'arteria renale. Questi pazienti devono essere seguiti attentamente ogni volta che la dose di ENULID viene aumentata.

*Pazienti con insufficienza renale*
In soggetti sensibili possono essere previste alterazioni della funzionalità renale a causa dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Di conseguenza, gli ACE-inibitori devono essere usati con cautela in pazienti con insufficienza renale, poiché per questi pazienti può essere richiesta la somministrazione di dosi ridotte o meno frequenti. In pazienti con insufficienza renale deve essere eseguito un attento monitoraggio della funzionalità renale durante la terapia. Casi di insufficienza renale sono stati segnalati in associazione con ACE inibitori, principalmente in pazienti con grave insufficienza cardiaca o nefropatia di fondo, inclusa la stenosi dell'arteria renale. Alcuni pazienti, senza apparente nefropatia preesistente, hanno sviluppato aumenti della concentrazione ematica di urea e creatinina in concomitanza alla somministrazione di un diuretico. Si raccomanda un appropriato monitoraggio della funzionalità renale.

*Malattie epatiche*
I diuretici tiazidici devono essere utilizzati con cautela in pazienti con funzionalità epatica ridotta o malattia epatica progressiva, in quanto alterazioni anche minori dell'equilibrio idro-elettrolitico possono precipitare il coma epatico. Gli ACE inibitori sono stati raramente associati con una sindrome che esordisce con ittero colestatico o epatite e progredisce con necrosi fulminante e (in taluni casi) morte. Il meccanismo di questa sindrome non è noto. Pazienti in trattamento con ACE inibitori che sviluppano ittero o innalzamenti marcati dei livelli degli enzimi epatici devono sospendere il trattamento con l'ACE inibitore e ricevere un appropriato monitoraggio medico.

*Ipersensibilità/angioedema*
Angioedema del volto, delle estremità, delle labbra, delle mucose, della lingua, della glottide e/o della laringe si può manifestare in pazienti trattati con ACE-inibitori, soprattutto nelle prime settimane di trattamento. Tuttavia, in casi rari, si può sviluppare angioedema grave in seguito a un trattamento a lungo termine con un ACE-inibitore. Il trattamento deve essere prontamente sospeso e sostituito con un farmaco appartenente ad un'altra classe farmacologica.
In studi clinici controllati verso placebo, sintomi indicativi di angioedema o edema facciale si sono verificati in meno dello 0,5% dei pazienti trattati con ENULID. Nessuno dei casi è stato considerato tale da mettere in pericolo la vita del paziente.
L'angioedema a carico della lingua, della glottide o della laringe può essere fatale. Deve essere praticata la terapia d'emergenza che comprende, ma non deve essere necessariamente limitata all'immediata iniezione sottocutanea di adrenalina in soluzione 1:1000 (0,3-0,5 ml) o l'iniezione endovenosa lenta di adrenalina alla concentrazione di 1 mg/ml di adrenalina (seguire le istruzioni per la diluizione) con monitoraggio dell'ECG e della pressione arteriosa. Il paziente deve essere ricoverato in ospedale e tenuto in osservazione per almeno 12-24 ore e non deve essere dimesso fino alla completa risoluzione dei sintomi.

L'uso concomitante degli ACE-inibitori con sacubitril/valsartan è controindicato a causa dell'aumentato rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere iniziato prima che siano trascorse 36 ore dall'assunzione dell'ultima dose di ENULID. Il trattamento con ENULID non deve essere iniziato prima che siano trascorse 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

L'uso concomitante di ACE-inibitori e racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (rigonfiamento



Documento reso disponibile da AIFA il 31/10/2019
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

delle vie aeree o della lingua, associato o meno a difficoltà respiratorie) (vedere paragrafo 4.5).
Occorre cautela nell'iniziare la terapia con racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin in un paziente che sta già assumendo un ACE-inibitore.

*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).

*Tosse*
Durante il trattamento con un ACE-inibitore si può manifestare tosse secca e non-produttiva, che scompare dopo la sospensione del trattamento. In studi clinici controllati con un'associazione di moexipril e idroclorotiazide la tosse era presente nel 5% dei pazienti trattati con l'associazione e nel 2% dei pazienti trattati con placebo.

*Anziani*
Alcuni pazienti anziani possono essere più sensibili a ENULID rispetto ai pazienti giovani. In soggetti maschi anziani (>65 anni di età) con funzionalità renale ed epatica clinicamente normale, l'AUC e la $C_{max}$ del moexiprilat sono superiori a quelle dei soggetti più giovani.

*Squilibri elettrolitici sierici*
Potassio sierico
In studi clinici con moexipril, si è verificata iperkaliemia persistente (potassio nel siero > 5,4 mEq/l) in circa l'1,3% dei pazienti ipertesi.

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

Il trattamento con diuretici tiazidici è stato associato ad ipokaliemia, iponatriemia ed alcalosi ipocloremica. Il rischio di ipokaliemia è massimo in pazienti con cirrosi epatica, in pazienti che hanno diuresi intensa, in pazienti che assumono insufficienti quantità di elettroliti per via orale e in pazienti sottoposti a terapia concomitante con corticosteroidi o ACTH. In studi clinici con ENULID è stato dimostrato che moexipril e idroclorotiazide controbilanciano i rispettivi effetti sul potassio sierico, per cui non si osserva un effetto netto sul potassio sierico con questa associazione. Tuttavia, i pazienti devono essere informati di non assumere integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio senza consultare il medico.
Le riduzioni dei livelli di cloruri sono generalmente di lieve entità e richiedono un trattamento specifico solo in circostanze particolari (ad es. in presenza di malattie epatiche o renali). In pazienti edematosi può verificarsi iponatriemia da diluizione.
La terapia appropriata consiste nella restrizione dell'assunzione di acqua anziché nella somministrazione di sale, ad eccezione di casi rari in cui l'iponatriemia può mettere in pericolo la vita del paziente. Nella deplezione salina vera e propria la terapia di elezione consiste in un'appropriata reintegrazione.
L'escrezione di calcio è ridotta dalle tiazidi. In alcuni pazienti trattati a lungo termine con tiazidi sono state osservate alterazioni patologiche a carico delle paratiroidi con ipercalcemia e ipofosfatemia. Non



Documento reso disponibile da AIFA il 31/10/2019
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

sono state osservate le complicanze più serie dell'iperparatiroidismo (litiasi renale, riassorbimento osseo e ulcera peptica).
Le tiazidi potenziano l'escrezione urinaria di magnesio e può verificarsi ipomagnesiemia.
I pazienti ai quali vengono somministrati diuretici tiazidici devono essere tenuti sotto controllo per sintomi clinici di squilibrio idrico o elettrolitico. Segnali di squilibrio idrico o elettrolitico sono: secchezza delle fauci, sete, debolezza, letargia, sonnolenza, agitazione, dolori muscolari o crampi, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastrointestinali come nausea o vomito.

*Effetti metabolici ed endocrini*
La terapia con ACE inibitori e tiazidi può aggravare l'alterata tolleranza al glucosio. Potrebbe essere richiesto l'aggiustamento dei dosaggi di farmaci antidiabetici, inclusa l'insulina. In pazienti diabetici precedentemente trattati con farmaci antidiabetici orali o insulina, i livelli di glicemia devono essere strettamente monitorati durante il primo mese di trattamento con un ACE inibitore. Il diabete mellito latente può diventare conclamato durante la terapia con tiazidi.

*Altri disturbi metabolici*
I diuretici tiazidici possono ridurre la tolleranza al glucosio e possono innalzare i livelli sierici di colesterolo e trigliceridi.
Questi effetti sono di solito di minore entità. I diuretici tiazidici sono stati associati allo sviluppo di iperuricemia e/o gotta in alcuni pazienti. Questo effetto è apparentemente dose-dipendente.

*Anestesia chirurgica*
In pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore o durante l'anestesia con preparati farmaci che provocano ipotensione, ENULID bloccherà l'effetto del rilascio compensatorio di renina. L'ipotensione, che si manifesta come conseguenza di questo meccanismo, può essere corretta mediante espansione della volemia.

*Stenosi aortica/Stenosi mitralica/Cardiomiopatia ipertrofica*
Gli ACE-inibitori devono essere utilizzati con cautela in pazienti con ostruzione del tratto di deflusso del ventricolo sinistro e con stenosi mitralica.

*Neutropenia/Agranulocitosi*
È stato dimostrato che un altro ACE-inibitore provoca agranulocitosi e depressione midollare, raramente in pazienti con ipertensione non complicata, e più frequentemente, invece, in pazienti ipertesi con insufficienza renale, specialmente se anche associata ad una collagenopatia, come il lupus eritematoso sistemico o sclerodermia. Anche se non vi sono stati casi di neutropenia grave (conta assoluta di neutrofili $< 500/mm^3$) tra i pazienti trattati con moexipril, come con altri ACE-inibitori, deve essere preso in considerazione il monitoraggio della conta dei globuli bianchi in pazienti affetti da collagenopatia con interessamento vasculitico, specialmente se la malattia è associata a ridotta funzionalità renale. I dati disponibili dagli studi clinici su moexipril sono insufficienti per dimostrare che moexipril non provoca agranulocitosi con frequenza simile a quella rilevata con captopril. Sia la neutropenia che l'agranulocitosi sono reversibili dopo sospensione dell'ACE-inibitore.

*Proteinuria*
Proteinuria può verificarsi specialmente in pazienti con preesistente alterazione della funzionalità renale o trattati con dosi relativamente elevate di ACE-inibitori.

*Aferesi delle LDL/Desensibilizzazione*
Durante un'aferesi delle LDL (liproteine a bassa densità) nel trattamento dell'ipercolesterolemia grave, in pazienti in terapia con ACE-inibitori, possono verificarsi reazioni di ipersensibilità che possono mettere in pericolo la vita del paziente.

Durante terapia di desensibilizzazione nei confronti dei veleni degli insetti (ad es. puntura di vespe o di api) in pazienti in trattamento concomitante con un ACE-inibitore, possono verificarsi reazioni di



Documento reso disponibile da AIFA il 31/10/2019
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

ipersensibilità (ad es. caduta della pressione, difficoltà a respirare, vomito, eruzioni cutanee allergiche) che in parte possono mettere in pericolo la vita del paziente.

In casi in cui sia necessario effettuare l'aferesi delle LDL o una terapia di desensibilizzazione nei confronti dei veleni degli insetti, l'ACE-inibitore deve essere temporaneamente sostituito con un altro farmaco antipertensivo.
Qualora, nel corso della terapia con ENULID, dovessero verificarsi sintomi, come febbre, gonfiore dei linfonodi e/o infiammazione della gola, deve essere consultato il medico curante e deve essere effettuata immediatamente la conta dei globuli bianchi.

*Altri disturbi*
I diuretici tiazidici possono aggravare o attivare il lupus sistemico eritematoso.

*Litio*
L'associazione di ACE inibitori e litio è generalmente non raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

*Razza*
Gli ACE inibitori causano angioedema con una frequenza più elevata in pazienti di razza nera rispetto ai pazienti non di razza nera.
Analogamente ad altri ACE inibitori, moexipril potrebbe essere meno efficace nel ridurre la pressione arteriosa nei pazienti di razza nera rispetto ai pazienti non di razza nera, probabilmente a causa di una più elevata prevalenza di bassi livelli di renina nella popolazione di pazienti ipertesi di razza nera.

*Duplice 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.

*Test antidoping*
L'idroclorotiazide contenuta in questo medicinale può determinare positività alle analisi condotte nei test antidoping.

*Cancro della pelle non melanoma*
In due studi epidemiologici basati sui dati del Registro nazionale dei tumori danese è stato osservato un aumento del rischio di cancro della pelle non-melanoma (NMSC) [carcinoma basocellulare (BCC) e carcinoma a cellule squamose (SCC)] associato all'aumento cumulativo della dose di idroclorotiazide (HCTZ) assunta. L'effetto fotosensibilizzante dell'HCTZ potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC.
I pazienti che assumono HCTZ devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

**ENULID contiene lattosio**



Documento reso disponibile da AIFA il 31/10/2019
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

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

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

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

*Litio*: la somministrazione di ENULID in concomitanza con litio può ridurre l'escrezione di litio. Questi farmaci devono essere somministrati contemporaneamente con cautela. Si raccomanda un frequente monitoraggio dei livelli sierici di litio.

*Anestetici*: ENULID può potenziare gli effetti ipotensivi di alcuni farmaci anestetici.

*Farmaci narcotici/Antipsicotici*: in pazienti sottoposti a terapia con diuretici tiazidici può verificarsi potenziamento dell'ipotensione ortostatica.
*Antipertensivi*: può verificarsi un aumento dell'effetto ipotensivo di ENULID. L'uso concomitante di diuretici tiazidici con betabloccanti può aumentare il rischio di iperglicemia. I diuretici tiazidici possono aumentare l'effetto iperglicemico del diazossido.

*Allopurinolo, citostatici o immunosoppressori, corticosteroidi sistemici o procainamide*:
la somministrazione concomitante con ENULID può determinare un maggior rischio di leucopenia e può intensificare la deplezione degli elettroliti, in particolare l'ipokaliemia. La somministrazione dei diuretici tiazidici può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

*Farmaci anti-infiammatori non steroidei*: la somministrazione di farmaci antiinfiammatori non steroidei può ridurre l'effetto diuretico, natriuretico e antipertensivo di ENULID. Inoltre è stato riferito che i FANS e gli ACE-inibitori esercitano un effetto additivo sull'aumento del potassio sierico, mentre la funzionalità renale può diminuire. Questi effetti sono in linea di principio reversibili e si verificano particolarmente in pazienti con funzionalità renale compromessa.

*Antiacidi*: possono indurre una minore biodisponibilità degli ACE-inibitori.

*Simpaticomimetici*: i simpaticomimetici possono ridurre gli effetti antipertensivi di ENULID; i pazienti devono essere accuratamente controllati per confermare che l'effetto desiderato venga ottenuto.

*Alcol*: l'alcol potenzia l'effetto ipotensivo.



Documento reso disponibile da AIFA il 31/10/2019
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

*Cibo*: l'assunzione di cibo può ridurre la biodisponibilità degli ACE -inibitori.

*Farmaci antidiabetici*: l'uso di diuretici tiazidici e di ACE inibitori in concomitanza con antidiabetici (orali e insulina) può richiedere un aggiustamento del dosaggio dei farmaci antidiabetici. L'HCTZ può aumentare il rischio di acidosi lattica in corso di trattamento con metformina, in seguito ad una possibile insufficienza renale funzionale.

*Vitamina D o sali di calcio:* la somministrazione di diuretici tiazidici con vitamina D o con sali di calcio può rafforzare l'aumento del calcio sierico.

*Sale comune*: il sale comune può attenuare l'effetto antipertensivo di ENULID.

*Dosi elevate di salicilati*: dosi elevate di salicilati possono potenziare gli effetti tossici sul sistema nervoso centrale provocati dall'idroclorotiazide.

*Diuretici kaliuretici (ad es. furosemide), glicocorticoidi, ACTH, carbenoxolone, amfotericina B, penicillina G, salicilati o abuso di lassativi*: l'uso dei diuretici tiazidici in concomitanza con questi farmaci può intensificare la deplezione elettrolitica, in particolare l'ipokaliemia.

*Miorilassanti non depolarizzanti*: l'uso dell'HCTZ in concomitanza con miorilassanti può potenziare e prolungare l'effetto miolitico ad es. della tubocurarina (l'anestesista deve essere informato in merito alla terapia con ENULID).

*Anticolinergici*: la biodisponibilità dei diuretici tipo-tiazidici può essere aumentata dagli anticolinergici (per es. atropina, biperidene), apparentemente a causa di una diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento dello stomaco.

*Catecolamine (ad es. adrenalina)*: l'idroclorotiazide somministrata in concomitanza può ridurre l'efficacia delle catecolamine.

*Citostatici (ad es. ciclofosfamide, fluorouracile, metotressato)*: l'uso di citostatici può aumentare la tossicità dell'idroclorotiazide sul midollo osseo, in particolare la granulocitopenia.

*Farmaci non-antiaritmici che inducono torsione di punta (per es. astemizolo, bepridil, eritromicina i.v., alofantrina, sultopride, terfenadina, vincamina) e farmaci antiaritmici che inducono torsioni di punta*: l'HCTZ può aumentare il rischio di torsioni di punta indotte dall'ipokaliemia.

*Glicosidi digitalici*: L'efficacia e gli effetti collaterali dei glicosidi digitalici possono essere potenziati da una contemporanea carenza di potassio e/o magnesio.

*Metildopa*: l'uso concomitante di idroclorotiazide e metildopa può causare anemia emolitica.

*Colestipolo/colestiramina*: l'assorbimento di idroclorotiazide è alterato in presenza di resine a scambio anionico. Dosi singole di resine a base di colestiramina o colestipolo legano l'idroclorotiazide e riducono il suo assorbimento nel tratto gastrointestinale fino rispettivamente all'85 e al 43%.

*Amantadina*: la somministrazione di diuretici tiazidici può aumentare il rischio di effetti collaterali causati da amantadina.

*Mezzi di contrasto iodati*: l'HCTZ può aumentare il rischio di insufficienza renale acuta specialmente con alte dosi di mezzi di contrasto iodati.

*Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)*
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



Documento reso disponibile da AIFA il 31/10/2019
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

*Medicinali che aumentano il rischio di angioedema:* l'uso concomitante di ACE-inibitori e sacubitril/valsartan è controindicato poiché aumenta il rischio di angioedema . Sacubitril/valsartan non deve essere iniziato prima che siano trascorse 36 ore dall'assunzione dell'ultima dose di ENULID. La terapia con ENULID non deve essere iniziata prima che siano trascorse 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

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

## 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 e 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). 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
*ACE inibitori*
Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di ACE inibitori durante l'allattamento, ENULID 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.



Documento reso disponibile da AIFA il 31/10/2019
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

*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 ENULID durante l'allattamento al seno non è raccomandato. Se ENULID 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 ci sono studi sull'effetto di questo medicinale sulla capacità di guidare. Coloro che guidano autoveicoli od utilizzano macchinari devono tener conto della possibilità che si verifichino occasionalmente capogiro o stanchezza.

## 4.8 Effetti indesiderati

Le frequenze degli effetti indesiderati sono definite come:
molto comune (≥ 1/10)
comune (≥ 1/100, < 1/10)
non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)
raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
molto raro (<1/10.000)
non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

**a.** Gli effetti indesiderati più comunemente riportati, che si considerano possibilmente o probabilmente correlati con moexipril cloridrato/HCTZ, e che si verificano in più dell'1% dei pazienti trattati negli studi clinici controllati, sono stati tosse (3%), capogiro (3%), cefalea (2%), affaticamento (2%) e iperuricemia (2%).

**b.** In generale, i seguenti effetti indesiderati sono stati osservati in associazione con moexipril cloridrato/HCTZ, e sono di seguito dettagliati:

Patologie del sistema emolinfopoietico **vedere anche paragrafo d[1])*

Non comune: anemia, neutropenia, eosinofilia, trombocitopenia (specialmente in pazienti con funzionalità renale compromessa o collagenopatie, o in pazienti che ricevono trattamenti concomitanti con allopurinolo, procainamide o farmaci immunosoppressori)
Raro: emoconcentrazione (causata dal HCTZ)
Molto raro: pancitopenia, agranulocitosi

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:
Non comune: perdita dell'appetito, calo ponderale

Disturbi psichiatrici:
Raro: confusione, depressione, ansia, nervosismo

Patologie del sistema nervoso:
Comune: cefalea
Raro: convulsioni, intorpidimento, parestesia, disturbi dell'equilibrio, capogiro, sonnolenza, disturbi del sonno, sensazione di formicolio, alterazione o perdita del gusto, paresi (causata dall'ipokaliemia indotta da HCTZ)
Molto raro: attacco ischemico transitorio (TIA), stroke ischemico

Patologie dell'occhio:
Raro: disturbi della vista (es. visione offuscata), ridotta produzione di liquido lacrimale (causata da HCTZ)



Documento reso disponibile da AIFA il 31/10/2019
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie dell'orecchio e del labirinto:
Raro: tinnito

Patologie cardiache *vedere anche paragrafo c[1])*
Molto raro: infarto miocardico, angina pectoris, disordini del ritmo cardiaco, tachicardia, palpitazioni

Patologie vascolari *vedere anche paragrafi c[2]) e d[2])*
Comune: ipotensione
Non comune: sincope
Raro: embolia (causata da dosi elevate di HCTZ che inducono emoconcentrazione, in special modo in pazienti anziani affetti da insufficienza venosa), trombosi, collasso vascolare

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche *vedere anche paragrafi c[3]) e d[3])*
Comune: tosse
Non comune: l'ostruzione delle vie aeree dovuta ad edema angioneurotico della lingua, della glottide o della laringe può essere fatale: *per il trattamento, vedere anche il paragrafo c[3]),* bronchite
Raro: disturbi respiratori quali sinusite, faringite, raffreddore comune (rinite)
Molto raro: infiltrati polmonari, asma, broncospasmo, edema polmonare (possibilmente causato da una reazione allergica all'HCTZ)

Patologie gastrointestinali *vedere anche paragrafo d[4])*
Non comune: disturbi digestivi, dolore all'addome superiore, dispepsia, diarrea, stipsi, meteorismo, vomito, nausea
Molto raro: pancreatite, ileo, stomatite, glossite, secchezza delle fauci

Patologie epatobiliari *vedere anche paragrafo c[4])*
Raro: aumento degli enzimi epatici e/o della bilirubina sierica
Molto raro: epatite, ittero colestatico, disturbi della funzionalità epatica, innalzamento degli enzimi epatici e/o della bilirubina sierica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo *vedere anche paragrafi c[3]), c[5]), d[5])*
Non comune: *edema angioneurotico (che coinvolge le labbra, il volto e/o le estremità), orticaria, prurito, *vedere anche il paragrafo c[3])* Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: *raccomandazioni per il trattamento dell'ostruzione delle vie aeree causata da edema angioneurotico*; reazioni allergiche cutanee, ad es. esantema
Molto raro: sindrome di Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa, lupus eritematoso cutaneo (con HCTZ), necrolisi epidermica tossica, pemfigo, eritema multiforme, arrossamento della cute

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Raro: crampi muscolari (causati dall'ipokaliemia indotta da HCTZ), mialgia

Patologie renali ed urinarie
Non comune: oliguria, azotemia
Raro: insufficienza renale acuta, deterioramento della funzionalità renale, proteinuria.
Insufficienza renale acuta è stata riportata in pazienti trattati con ACE inibitori incluso moexipril (vedere anche paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego)
Molto raro: nefrite interstiziale (abatterica)

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



Documento reso disponibile da AIFA il 31/10/2019
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella
Raro: impotenza

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Non comune: stanchezza
Raro: sensazione di debolezza
Molto raro: sete

Esami diagnostici *vedere anche paragrafo c[6])*
Non comune: riduzione dell'emoglobina, dell'ematocrito, della conta leucocitaria e piastrinica (specialmente in pazienti con funzionalità renale compromessa)
Raro: aumento dei livelli sierici di urea (azoto ureico nel sangue) e della creatinina sierica, iperkaliemia, iponatriemia (specialmente in pazienti con funzionalità renale compromessa), aumento della proteinuria
Molto raro: aumento della bilirubina, aumento degli enzimi epatici

c. Questa sezione include informazioni che caratterizzano singole reazioni avverse gravi e/o frequenti, o quelle per cui sono stati riportati casi particolarmente gravi.
In aggiunta, sono descritte le precauzioni da adottare al fine di evitare specifiche reazioni avverse o le modalità di azione in caso di specifiche reazioni avverse.
In aggiunta a quanto riportato nella sezione b., si dichiara a quale dei componenti dell'associazione moexipril cloridrato/HCTZ sono attribuibili le specifiche reazioni avverse:

c[1]) Patologie cardiache:
Alterazioni dell'ECG e disturbi del ritmo cardiaco possono essere conseguenti all'ipokaliemia indotta da idroclorotiazide.

c[2]) Patologie vascolari:
L'ipotensione causata da moexipril cloridrato/HCTZ si manifesta particolarmente in alcuni gruppi a rischio (vedere paragrafo 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego). L'ipotensione sintomatica causata da moexipril cloridrato/HCTZ può essere associata a capogiro, sensazione di debolezza, sudorazione, disturbi visivi e, raramente, a perdita di coscienza (sincope).

Un attento monitoraggio della pressione arteriosa è raccomandato anche in pazienti con ischemia cardiaca, stenosi aortica (vedere anche paragrafo 4.3 Controindicazioni) e patologie cerebrovascolari, in cui un'eccessiva ipotensione può provocare infarto del miocardio o un accidente cerebrovascolare.
Nel caso si sviluppi eccessiva ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, si devono somministrare fluidi per via endovenosa. Il trattamento con moexipril cloridrato/HCTZ può essere solitamente continuato dopo aver ristabilito i valori normali di pressione arteriosa e volume dei fluidi.

c[3]) Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:
Edema angioneurotico è stato riportato in pazienti trattati con ACE inibitori, incluso moexipril cloridrato/HCTZ. Se l'edema angioneurotico coinvolge lingua, glottide o laringe, si può verificare ostruzione delle vie aeree, che può essere fatale. La terapia di emergenza deve includere la somministrazione endovenosa di corticosteroidi ed antagonisti dei recettori H1 e H2. Se le condizioni del paziente non migliorano con la suddetta terapia, deve essere somministrata lentamente adrenalina per via endovenosa con monitoraggio dell'ECG.

In caso di edema angioneurotico ereditario dovuto a carenza di C1 inibitore associata a terapia con un ACE inibitore, è necessario somministrare, in aggiunta, il C1 inibitore.

Inoltre, va considerata la possibilità di procedere all'intubazione o alla tracheotomia.
(Vedere anche paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego)



Documento reso disponibile da AIFA il 31/10/2019
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

c[4]) Patologie epatobiliari:
In caso di incremento significativo degli enzimi epatici ed in caso di ittero, la terapia con ACE inibitore deve essere interrotta e i pazienti devono essere attentamente monitorati.

c[5]) Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:
Le alterazioni cutanee causate dagli ACE inibitori possono associarsi a febbre, mialgia, artralgia, vasculite, sierosite ed alterazioni dei parametri di laboratorio (es. eosinofilia, leucocitosi e/o incremento della VES e/o del titolo di Anticorpi AntiNucleo). In caso di reazioni cutanee di grado severo è necessario consultare un medico e, se necessario, la somministrazione di moexipril cloridrato/HCTZ deve essere sospesa.

c[6]) Esami diagnostici:
In pazienti con diabete mellito conclamato è stato osservato un incremento dei livelli sierici di potassio.
Integratori di potassio e diuretici risparmiatori di potassio devono essere somministrati con cautela ai pazienti in terapia con ACE inibitori, e i livelli sierici di potassio devono essere monitorati frequentemente.

*Idroclorotiazide:*
non comune: ipokaliemia, iponatriemia, ipocloremia, ipercalcemia (ulteriori procedure diagnostiche riguardanti l'iperparatiroidismo vanno prese in considerazione se necessario)
raro: iperglicemia, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, iperuricemia, aumento dei livelli di amilasi, ipomagnesiemia, alcalosi metabolica, ipermagnesiuria, glicosuria.
*Nota importante*: i suddetti valori di laboratorio devono essere monitorati prima e, ad intervalli regolari, durante il trattamento con moexipril cloridrato/HCTZ. Il monitoraggio degli elettroliti sierici, della creatinina sierica e dei parametri ematici è indicato per un breve periodo, in particolare all'inizio del trattamento ed in pazienti ad alto rischio (pazienti con funzionalità renale compromessa, con collagenopatie o pazienti trattati con allopurinolo, procainamide, glicosidi digitalici, corticosteroidi, lassativi o con medicinali immunosoppressori).

*d. In questa sezione sono riportate le reazioni avverse di classe degli ACE inibitori, che non sono state ancora osservate in relazione a moexipril cloridrato/HCTZ:*

d[1]) Patologie del sistema emolinfopoietico
Non è stata stabilita alcuna relazione causale tra la terapia con ACE inibitori e l'emolisi/anemia emolitica, raramente associata a carenza di G-6-PDH, durante il trattamento con ACE inibitori.

d[2]) Patologie vascolari
Un aumento del vasospasmo nella sindrome di Raynaud è stato osservato molto raramente durante la terapia con ACE inibitori.

d[3]) Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Casi molto rari di polmonite eosinofila sono stati riportati con l'uso di altri ACE inibitori

d[4]) Patologie gastrointestinali
Angioedema intestinale è stato riportato in pazienti trattati con ACE inibitori. Non sono stati ancora riportati casi di angioedema intestinale con moexipril cloridrato/HCTZ
(vedere anche paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

d[5]) Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Alterazioni cutanee psoriasiformi, fotosensibilità, alopecia ed onicolisi sono state riportate molto raramente durante la terapia con ACE inibitori.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette



Documento reso disponibile da AIFA il 31/10/2019
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

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

### 4.9 Sovradosaggio

Finora non sono stati segnalati casi di sovradosaggio.
I sintomi del sovradosaggio sono ipotensione di grado severo, shock, stupore, bradicardia, alterazioni degli elettroliti e l'insufficienza renale. Nessuna informazione specifica è disponibile sul trattamento del sovradosaggio con ENULID. Il trattamento deve essere sintomatico e di sostegno. Dopo ingestione di una dosa eccessiva, il paziente deve essere tenuto sotto attenta osservazione, preferibilmente in un'unità di terapia intensiva. Gli elettroliti e la creatinina devono essere monitorati di frequente. Le misure terapeutiche dipendono dalla natura e dalla gravità dei sintomi. In caso di ingestione recente devono essere messe in atto misure idonee per prevenire l'assorbimento (quali la lavanda gastrica, la somministrazione di sostanze adsorbenti e solfato di sodio entro trenta minuti dall'ingestione) e ad accelerare l'eliminazione. Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in clinostatismo e deve essere somministrata rapidamente un'integrazione idrosalina. Deve essere preso in considerazione il trattamento con angiotensina II. La bradicardia o le eccessive reazioni vagali devono essere trattate con la somministrazione di atropina. Si può considerare l'uso di un pacemaker. La dializzabilità del moexiprilat non è ancora nota.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitore e diuretico, codice ATC: C09BA13

*Moexipril cloridrato:*
Moexipril cloridrato è un inibitore competitivo non-sulfidrilico, attivo per via orale, potente e specifico, dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE).
Effetti positivi degli ACE-inibitori nell'ipertensione sembrano derivare principalmente dalla soppressione del sistema plasmatico renina-angiotensina-aldosterone. La renina è un enzima endogeno sintetizzato dai reni e liberato in circolo, dove trasforma l'angiotensinogeno ad angiotensina I, un decapeptide relativamente inattivo.
L'angiotensina I viene poi convertita dall'ACE, una peptidildipeptidasi, ad angiotensina II. L'angiotensina II è un potente vasocostrittore responsabile della vasocostrizione arteriosa e dell'aumento della pressione arteriosa nonché della stimolazione della secrezione di aldosterone da parte del surrene. L'inibizione dell'ACE determina diminuzione dei livelli plasmatici di angiotensina II, che provoca minore attività vasopressoria e modesta riduzione della secrezione di aldosterone. Di conseguenza, possono verificarsi piccoli aumenti delle concentrazioni di potassio nel siero con perdita di sodio e di liquidi. L'assenza di un feedback negativo da parte dell'angiotensina II sulla secrezione di renina determina un aumento dell'attività della renina plasmatica.
Un'altra funzione dell'ACE è quella di degradare la bradichinina, potente peptide vasodepressore, a metaboliti inattivi. Quindi l'inibizione dell'ACE determina una maggiore attività dei livelli delle chinine circolanti e locali che contribuiscono alla vasodilatazione periferica attivando il sistema delle prostaglandine e dell'ossido nitrico.
È possibile che questo meccanismo sia coinvolto nell'effetto ipotensivo degli ACE inibitori e anche responsabile di alcuni effetti indesiderati.
In pazienti ipertesi, la somministrazione di moexipril determina la stessa riduzione della pressione arteriosa sia in clino che in ortostatismo, senza alcun aumento compensatore della frequenza cardiaca. La resistenza arteriosa periferica si riduce.
Anche se l'irrorazione renale è aumentata, la filtrazione glomerulare rimane di solito invariata.



Documento reso disponibile da AIFA il 31/10/2019
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Nella maggior parte dei pazienti studiati, la comparsa dell'attività antiipertensiva è stata osservata all'incirca un'ora dopo la somministrazione di moexipril per via orale con riduzione massima della pressione arteriosa ottenuta dopo 3-6 ore. La massima efficacia antiipertensiva di moexipril è stata osservata dopo 4 settimane di trattamento ed è mantenuta durante la terapia fino a 24 mesi. Alle singole dosi giornaliere raccomandate, l'efficacia antiipertensiva è stata mantenuta per almeno 24 ore dopo la somministrazione, anche se l'effetto a 24 ore è stato sostanzialmente inferiore rispetto a quello rilevato 4 ore dopo la somministrazione. L'improvvisa sospensione della terapia non è stata associata ad un rapido aumento di riflesso della pressione arteriosa.
Moexipril è efficace anche in pazienti con ipertensione a bassi livelli di renina. Anche se sono stati osservati effetti antipertensivi in tutte le razze studiate, i pazienti ipertesi di razza nera hanno risposto mediamente alla monoterapia con moexipril in misura inferiore rispetto ai pazienti non di razza nera. Questa differenza sembra scomparire se si aggiunge idroclorotiazide.

*Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)*
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 gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

*Idroclorotiazide:*
Anche se l'esatto meccanismo dell'effetto antipertensivo delle tiazidi è sconosciuto, si è dimostrato che il diuretico idroclorotiazide è un antipertensivo. Esso influenza il meccanismo tubulare renale distale di riassorbimento degli elettroliti e, quindi, aumenta l'escrezione di cloruro e di sodio in quantità all'incirca equivalenti. La natriuresi provoca una perdita secondaria di potassio e bicarbonato. Indirettamente l'azione diuretica dell'idroclorotiazide riduce il volume plasmatico con conseguente aumento dell'attività reninica plasmatica, della secrezione di aldosterone e della perdita di potassio nell'urina nonché diminuzione del potassio nel siero. Il legame tra renina ed aldosterone è mediato dall'angiotensina. Quindi la contemporanea somministrazione di un ACE inibitore come il moexipril cloridrato tende ad annullare la perdita di potassio che si osserva durante il trattamento con idroclorotiazide.
Dopo somministrazione orale, la diuresi inizia entro 2 ore, raggiunge il picco a 3-6 ore e dura circa 6-12 ore. L'efficacia antipertensiva dell'idroclorotiazide inizia 3-4 giorni dopo l'inizio del trattamento e può continuare fino ad una settimana dopo la cessazione del trattamento.

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio



Documento reso disponibile da AIFA il 31/10/2019
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

ha incluso una popolazione comprendente 71.533 casi di BCC e 8.629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1.430.833 e 172.462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa ≥50 000 mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63.067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (risk-set sampling). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~25.000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100.000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

*Moexipril cloridrato/Idroclorotiazide*
La dose giornaliera usuale di ENULID è di 7,5 mg di moexipril cloridrato/12,5 mg di idroclorotiazide o di 15 mg di moexipril cloridrato/25 mg di idroclorotiazide. Non sono in genere raccomandate dosi superiori a 15 mg di moexipril cloridrato/25 mg di idroclorotiazide. Uno studio clinico ha dimostrato che con il dosaggio di 30 mg di moexipril cloridrato/50 mg di idroclorotiazide al giorno si ha un effetto antipertensivo paragonabile a quello riscontrato dopo la somministrazione di 15 mg di moexipril cloridrato/25 mg di idroclorotiazide.
I pazienti la cui pressione arteriosa viene adeguatamente controllata con 25 mg di idroclorotiazide al giorno, ma che manifestano una perdita significativa di potassio con questo regime, possono ottenere un comparabile controllo della pressione sanguigna con meno squilibri elettrolitici, utilizzando associazione di 7,5 mg di moexipril cloridrato e 12,5 mg di idroclorotiazide.

*Uso di ENULID in popolazioni speciali*
I pazienti con ipertensione sistolica isolata non sono stati studiati separatamente.
La monoterapia con moexipril (come con altri ACE inibitori) è meno efficace nei soggetti di razza nera rispetto a quelli di altre razze. Comunque, nel 6% dei pazienti di razza nera trattati con ENULID negli studi clinici, l'effetto antiipertensivo è confrontabile a quello dell'intera popolazione.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

*Moexipril cloridrato*
Il profarmaco moexipril viene rapidamente assorbito e de-esterificato nel metabolita attivo moexiprilat. I parametri farmacocinetici di moexipril e moexiprilat sono risultati simili sia dopo somministrazione singola che ripetuta di moexipril e appaiono proporzionali alla dose nel range da 3,75 a 30 mg di moexipril.
Moexipril e moexiprilat si legano moderatamente alle proteine plasmatiche (50-70%), prevalentemente all'albumina. Quindi, è improbabile che i farmaci somministrati contemporaneamente interferiscano, in maniera clinicamente significativa, con il legame del moexipril e del moexiprilat. Il picco della concentrazione plasmatica di moexiprilat viene raggiunto dopo circa un'ora e mezza e l'emivita di eliminazione è stimata in circa 10 ore. Come tutti gli ACE inibitori, moexipril ha una fase di eliminazione terminale prolungata, che presumibilmente rispecchia il lento rilascio del farmaco legato all'ACE. Moexipril e i suoi metaboliti sono eliminati nell'urina e nelle feci. Dopo somministrazione orale, il 52% della dose viene recuperato nelle feci sotto forma di moexiprilat. Solo l'1-2% appare nell'urina sotto forma di moexipril non modificato.
Il profilo farmacocinetico di moexipril e moexiprilat consente le stesse raccomandazioni posologiche in pazienti con disfunzione renale da lieve a moderata come nei pazienti con funzione renale normale. In pazienti con grave disfunzione renale, (clearance della creatinina <40 ml/min) il moexipril non deve essere somministrato.
Nei pazienti con cirrosi epatica, la farmacocinetica di moexipril e moexiprilato è significativamente alterata rispetto ai soggetti normali.

*Idroclorotiazide*



Documento reso disponibile da AIFA il 31/10/2019
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Dopo somministrazione orale, l'idroclorotiazide è assorbita per il 60-80%. Il suo volume apparente di distribuzione è di 3,6-7,8 l/kg e il suo legame alle proteine plasmatiche è di circa il 65%.
L'idroclorotiazide non viene metabolizzata. Quando i livelli ematici sono stati seguiti per almeno 24 ore, l'emivita plasmatica è risultata variare tra 5,6 e 14,8 ore. Almeno il 50-70% della dose orale viene eliminato immodificato dal rene entro 24 ore.
In pazienti con alterata funzionalità renale, l'emivita di eliminazione dell'idroclorotiazide è prolungata a 21 ore.

*Moexipril cloridrato/Idroclorotiazide*
I parametri farmacocinetici del moexipril e dell'idroclorotiazide sono invariati quando i due farmaci vengono somministrati contemporaneamente.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano alcun rischio particolare per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, di genotossicità, di potenziale carcinogenico e di sicurezza farmacologica. In relazione ai possibili effetti tossici riproduttivi vedere i paragrafi 4.3 e 4.6.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Crospovidone
Magnesio ossido
Gelatina
Magnesio stearato
Ipromellosa
Idrossipropilcellulosa
Titanio biossido (E 171)
Macrogol 6000
Ferro ossido (E172).

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C. Conservare nella confezione originale.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione contenente 14 compresse rivestite con film in blister Al/PVC/Al.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.



Documento reso disponibile da AIFA il 31/10/2019
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Meda Pharma S.p.A., via Felice Casati 20 - 20124 Milano

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

AIC n. 033908029 - 14 compresse

## 9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 gennaio 1999
Data del rinnovo più recente: 23 febbraio 2013

## 10. DATA DI REVISIONE) DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco



Documento reso disponibile da AIFA il 31/10/2019
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*