

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FEMIPRES 15 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*Ogni compressa rivestita con film contiene*

*Principio attivo:* moexipril cloridrato 15 mg

*Eccipienti con effetti noti:* lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

Le compresse sono color salmone, rotonde, convesse, con una linea di frattura e con la scritta "SP/15" impressa su un lato e la scritta "715" sul lato opposto della compressa.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale in pazienti adulti (da sola come terapia iniziale o in concomitanza con altre classi di agenti antiipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1)).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

In pazienti con ipertensione essenziale non complicata non in terapia con un diuretico, la dose iniziale raccomandata è di 7,5 mg 1 volta al giorno. La posologia deve essere modulata in base alla risposta della pressione sanguigna. La dose di mantenimento è di 7,5 – 15 mg di moexipril cloridrato al giorno, in una singola somministrazione giornaliera. Alcuni pazienti possono beneficiare di un ulteriore aumento a 30 mg al giorno.

Sono state utilizzate dosi superiori ai 30 mg, ma non sembrano produrre un effetto maggiore.

Se la pressione sanguigna non è controllata con moexipril cloridrato da solo, può essere aggiunto un diuretico a basse dosi. E' stato dimostrato che idroclorotiazide 12,5 mg ha un effetto additivo. Dopo l'aggiunta di un diuretico, potrebbe essere possibile una riduzione della dose di moexipril cloridrato.

#### *Pazienti trattati con diuretici*

In pazienti ipertesi in terapia con un diuretico, dopo la dose iniziale di moexipril cloridrato si può verificare occasionalmente ipotensione sintomatica. Il diuretico deve essere sospeso, se possibile, per 2-3 giorni prima di iniziare la terapia con moexipril cloridrato, per ridurre la probabilità che si verifichi ipotensione (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego"). La posologia di moexipril cloridrato deve essere modulata in base alla risposta della pressione sanguigna. Se la pressione sanguigna del paziente non è controllata con moexipril cloridrato da solo, può essere ripresa la terapia diuretica come descritto sopra.

Se il diuretico non può essere sospeso, deve essere utilizzata una dose iniziale di 3,75 mg e il paziente deve essere controllato per diverse ore (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni di impiego”).

I pazienti ad alto rischio di ipotensione acuta severa devono essere controllati, preferibilmente in ospedale, per un periodo almeno uguale al tempo considerato necessario per raggiungere il massimo effetto dopo la somministrazione della prima dose e ogniqualvolta il dosaggio dell'ACE inibitore o del diuretico viene aumentato.

Questo si applica anche ai pazienti con angina pectoris o malattia cerebrovascolare, nei quali un'eccessiva ipotensione potrebbe provocare infarto del miocardio o un accidente cerebrovascolare (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni di impiego”).

In pazienti con ipertensione maligna o insufficienza cardiaca di grado severo l'inizio della terapia e gli aggiustamenti del dosaggio devono essere effettuati in ospedale.

Il medicinale deve essere sempre assunto all'incirca alla stessa ora del giorno per migliorare la compliance.

### ***Pazienti con compromissione renale***

- *Pazienti con funzionalità renale moderatamente compromessa (clearance della creatinina > 40 ml/min):*  
Sulla base degli studi disponibili con moexipril cloridrato, non è necessario alcun adattamento della dose. Il medico curante deve comunque decidere individualmente se ridurre la dose iniziale a, per esempio, 3,75 mg di moexipril cloridrato.

- *Pazienti con gravi disturbi della funzionalità renale (clearance della creatinina ≤ 40 ml/min):*  
Per pazienti con clearance della creatinina ≤ 40 ml/minuto, deve essere somministrata con cautela una dose iniziale di 3,75 mg una volta al giorno. Dosi crescenti possono essere titolate fino alla dose massima giornaliera di 15 mg.

### ***Pazienti con compromissione epatica***

In pazienti con compromissione epatica è raccomandata una dose iniziale di 3,75 mg di moexipril cloridrato.

### ***Anziani***

Alcuni pazienti anziani possono risultare più responsivi al moexipril cloridrato dei pazienti più giovani. Si raccomanda in tali pazienti la somministrazione di una dose iniziale bassa e il controllo della funzionalità renale all'inizio del trattamento.

### ***Bambini***

La sicurezza e l'efficacia di FEMIPRES nei bambini non è stata stabilita.

## **4.3 Controindicazioni**

Moexipril cloridrato non deve essere usato in caso di:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Anamnesi di edema angioneurotico associato ad una precedente terapia con ACE inibitori
- Edema angioneurotico idiopatico/ereditario
- Stenosi dell'arteria renale (bilaterale o stenosi in presenza di un rene solitario anatomico o funzionale)
- L'uso concomitante di Femipres 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<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1)
- Recente trapianto di rene
- Stenosi aortica o stenosi della valvola mitrale con importanza emodinamica
- Cardiomiopatia ipertrofica
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni di impiego” e 4.6 “Gravidanza e allattamento”)

Al fine di evitare il rischio di insorgenza di reazioni anafilattiche che possono mettere a rischio la vita del paziente, gli ACE inibitori non devono essere utilizzati:

- Durante la dialisi o l'emofiltrazione con membrane di poli-(acrilonitrile, sodio-2-metilallilsulfonato) ad alto flusso
- Durante l'afèresi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato
- Durante la terapia di desensibilizzazione nei confronti dei veleni degli insetti (es. punture di api o vespe)

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Moexipril cloridrato deve essere utilizzato solo a condizione che si presti cautela in pazienti con:

- Funzione renale gravemente compromessa (clearance della creatinina < 40 ml/min)
- Squilibri elettrolitici clinicamente importanti
- Diminuita risposta immunitaria
- Collagenopatie vascolari (es. lupus eritematoso, sclerodermia)
- Concomitante terapia farmacologica immunosoppressiva sistemica (es. corticosteroidi, agenti citostatici, antimetaboliti) e allopurinolo, procainamide o litio.

La pressione sanguigna e i rispettivi parametri di laboratorio devono essere attentamente monitorati, in particolare all'inizio della terapia con ACE inibitori, in pazienti con:

- Funzione renale compromessa (clearance della creatinina 40-60 ml/min)
- Ipertensione grave, ipertensione renale
- Insufficienza cardiaca
- Deplezione di sali e/o fluidi
- Età superiore ai 65 anni

#### *Ipotensione*

Moexipril cloridrato può provocare una profonda caduta della pressione sanguigna, in particolare all'inizio della terapia, con sintomi quali capogiro, sensazione di debolezza e disturbi visivi. Si possono verificare rari casi di sincope. L'ipotensione sintomatica è rara in pazienti con ipertensione non complicata e si può verificare con maggiore probabilità in pazienti con deplezione di volume e/o sali come risultato di una terapia diuretica prolungata, restrizione di sodio nella dieta, dialisi, diarrea o vomito. La deplezione di volume e/o sali deve essere corretta prima di iniziare la terapia con moexipril cloridrato.

In pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, con o senza insufficienza renale concomitante, la terapia con ACE inibitori può provocare ipotensione eccessiva che può essere associata ad oliguria o azotemia e, raramente, a insufficienza renale acuta e decesso. Questi pazienti devono essere seguiti attentamente all'inizio della terapia, e ogniqualvolta venga aumentata la dose di moexipril cloridrato.

Un attento monitoraggio della pressione sanguigna è anche raccomandato nei pazienti con angina pectoris, malattia cardiaca ischemica, stenosi aortica (vedere anche il paragrafo 4.3 "Controindicazioni") e con vasculopatie cerebrali, nei quali un'eccessiva ipotensione potrebbe portare ad infarto del miocardio o ad accidente cerebrovascolare (vedere anche paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione").

Il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) con bloccanti del recettore dell'angiotensina, ACE inibitori o aliskiren è associato ad un incremento dei rischi di ipotensione rispetto alla monoterapia (vedere il paragrafo "Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)" più sotto e il paragrafo 4.5 "Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione"). La pressione sanguigna, la funzione renale e gli elettroliti devono essere attentamente monitorati nei pazienti che assumono moexipril cloridrato e altri agenti che hanno effetto sul RAAS.

Nel caso si sviluppi ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, si deve somministrare soluzione fisiologica endovena. Il trattamento con moexipril cloridrato può essere solitamente continuato dopo aver ristabilito i valori normali di pressione sanguigna e volume ematico.

### ***Pazienti trattati con diuretici***

Nei pazienti ipertesi in terapia con un diuretico si può occasionalmente verificare ipotensione sintomatica in seguito all'assunzione della dose iniziale di moexipril cloridrato (vedere il paragrafo 4.2 per la posologia e il modo di somministrazione nei pazienti trattati con diuretici).

### ***Ipertensione vascolare renale***

La funzione renale deve essere controllata prima di iniziare una terapia con un ACE inibitore. Quando pazienti con ipertensione renovascolare sono trattati con moexipril cloridrato esiste un aumentato rischio di insorgenza di ipotensione grave ed insufficienza renale. Si può verificare perdita della funzione renale, soltanto con lievi alterazioni della creatinina sierica. In caso di stenosi dell'arteria renale (stenosi bilaterale o stenosi in presenza di un rene solitario anatomico o funzionale) gli ACE inibitori sono controindicati (vedere anche paragrafo 4.3 "Controindicazioni").

### ***Funzione renale compromessa***

In conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, si possono prevedere modificazioni della funzione renale in soggetti sensibili. In pazienti con insufficienza cardiaca congestizia grave, la cui funzione renale può dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone, il trattamento con ACE inibitori, incluso moexipril cloridrato, può essere associato ad oliguria e/o azotemia progressiva e (raramente) a insufficienza renale acuta e/o decesso.

Alcuni pazienti ipertesi senza apparente patologia renovascolare preesistente hanno sviluppato aumento dei livelli plasmatici di azoto ureico nel sangue e creatinina sierica, generalmente lieve e transitorio, specialmente quando moexipril cloridrato è stato somministrato insieme ad un diuretico. Questo ha maggior probabilità di verificarsi in pazienti con compromissione renale preesistente. In questi casi può essere richiesta la riduzione della posologia di moexipril cloridrato e/o la sospensione del diuretico.

La diagnosi dei pazienti ipertesi deve includere sempre il controllo della funzione renale.

Dosaggio raccomandato per pazienti con funzionalità renale moderatamente compromessa (clearance della creatinina 40 – 60 ml/min o creatinina sierica > 1,2 mg/dl e < 1,8 mg/dl): dai dati sul moexipril cloridrato disponibili, generalmente non è necessario un aggiustamento della dose.

Ma per pazienti con clearance della creatinina ≤ 40 ml/minuto, deve essere somministrata con cautela una dose iniziale di 3,75 mg di moexipril cloridrato (vedere anche paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione").

### ***Proteinuria:***

Si può verificare proteinuria clinicamente rilevante (> 1 g/dl), in particolare in pazienti con preesistente compromissione della funzione renale o che assumono dosi relativamente elevate di moexipril cloridrato.

### ***Edema angioneurotico***

In pazienti in terapia con ACE inibitori sono stati segnalati edema angioneurotico del volto, delle labbra, delle mucose, della lingua, della glottide e/o della laringe e delle estremità in particolar modo durante le prime settimane di trattamento. Tuttavia, in rari casi si può sviluppare edema angioneurotico grave anche in seguito ad un trattamento a lungo termine con un ACE inibitore. Il trattamento deve essere prontamente interrotto e l'ACE inibitore sostituito con un medicinale appartenente ad un'altra classe di farmaci antiipertensivi.

L'edema angioneurotico che coinvolge lingua, glottide o laringe, può essere fatale per l'ostruzione delle vie aeree. La terapia di emergenza deve includere la somministrazione endovenosa di corticosteroidi ed antagonisti dei recettori H<sub>1</sub> e H<sub>2</sub>. Se le condizioni del paziente non migliorano con la suddetta terapia, deve essere somministrata lentamente epinefrina per via endovenosa, monitorata tramite ECG.

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

Inoltre, deve essere considerata la possibilità di procedere all'intubazione o alla tracheotomia.

(Vedere anche il paragrafo 4.8 “Effetti indesiderati”).

### ***Edema angioneurotico intestinale***

In pazienti trattati con ACE inibitori è stato osservato edema angioneurotico intestinale. Questi pazienti hanno accusato dolore addominale (con o senza nausea e vomito). In alcuni casi non vi era alcuna storia precedente di edema angioneurotico del volto ed i livelli di C1 esterasi erano normali. L'edema angioneurotico intestinale è stato diagnosticato con varie procedure tra cui la TAC addominale o ultrasonografia, o in sede di intervento chirurgico. I sintomi si sono risolti dopo la sospensione della terapia con ACE inibitori. L'edema angioneurotico intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale dei pazienti trattati con ACE inibitori che accusano dolore addominale.

### ***Gravidanza***

La terapia con ACE inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza.

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antiipertensivo alternativo, 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 “Controindicazioni” e 4.6 “Gravidanza e allattamento”).

### ***Tosse***

Durante la terapia con ACE inibitori si può manifestare una tosse secca e non produttiva, che scompare con l'interruzione della terapia.

### ***Iperkaliemia***

Negli studi clinici con moexipril cloridrato, iperkaliemia persistente (potassio sierico > 5,4 mEq/l) si è verificata in circa il 2,6% dei pazienti ipertesi. Negli studi clinici lo 0,1% dei pazienti (2 pazienti) hanno interrotto la terapia per un elevato potassio sierico. Fattori di rischio per lo sviluppo di iperkaliemia con ACE-inibitori includono insufficienza renale e/o cardiaca, diabete mellito, ipoadosteronismo e l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, e/o sostituti del sale contenenti potassio, che devono essere usati con cautela o non usati del tutto con moexipril cloridrato.

### ***Anziani***

In accordo con i risultati ottenuti con moexipril cloridrato, non è normalmente necessario alcun adattamento della dose.

Si raccomanda il controllo della funzione renale prima dell'inizio e durante il trattamento con moexipril cloridrato.

### ***Chirurgia/Anestesia***

In pazienti sottoposti a chirurgia o durante anestesia con agenti che causano ipotensione, moexipril cloridrato blocca l'effetto di rilascio compensatorio di renina.

L'ipotensione che si manifesta in conseguenza di questo meccanismo può essere corretta con espansione del volume (vedere anche paragrafo 4.8 “Effetti indesiderati”).

### ***Neutropenia/Agranulocitosi/Trombocitopenia/Anemia***

Neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia sono stati riportati in pazienti trattati con ACE inibitori. Nei pazienti con funzione renale normale e nessun altro fattore complicante, la neutropenia si verifica raramente.

Moexipril deve essere usato con estrema cautela nei pazienti con malattia del collagene vascolare (come lupus eritematoso sistemico o sclerodermia), in terapia immunosoppressiva, in trattamento con allopurinolo o procainamide, o con una combinazione di questi fattori di complicazione, specialmente in caso di una pre-esistente compromissione della funzione renale.

Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi che, in pochi casi, non hanno risposto alla terapia antibiotica intensiva. Se moexipril è usato in tali pazienti, si consiglia il monitoraggio periodico del

conteggio dei globuli bianchi ed i pazienti devono essere istruiti a riportare qualsiasi segno di infezione (ad esempio: dolore alla gola, febbre).

I dati disponibili dagli studi clinici con moexipril cloridrato sono insufficienti ad dimostrare che moexipril cloridrato non causi neutropenia/agranulocitosi a simili frequenze. Nei pazienti con collagenosi deve essere effettuato un attento monitoraggio della conta dei globuli bianchi, specialmente se la patologia è associata a funzionalità renale compromessa.

Qualora in corso di terapia con ACE inibitori dovessero comparire febbre ed ingrossamento dei linfonodi, si consiglia l'effettuazione del conteggio dei globuli bianchi per escludere la comparsa di leucopenia.

#### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti:**

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

#### **Etnia**

Gli ACE inibitori sono meno efficaci come antiipertensivi nei pazienti con pelle di colore scuro. Questi pazienti hanno inoltre un rischio più elevato di angioedema.

#### **Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)**

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

#### **Iperaldosteronismo primario**

Moexipril non è indicato e non rappresenta un trattamento di scelta per l'iperaldosteronismo primario. Se moexipril è utilizzato in un paziente con iperaldosteronismo primario, è richiesto l'attento monitoraggio del livello di potassio nel sangue.

#### **Insufficienza epatica/epatotossicità**

Raramente, gli ACE inibitori sono stati associati con una sindrome che esordisce con ittero colestatico e progredisce fino alla necrosi epatica fulminante e (talvolta) decesso. Il meccanismo di questa sindrome non è noto.

I pazienti che durante il trattamento con ACE inibitori sviluppano ittero o marcati aumenti degli enzimi epatici devono sospendere l'ACE inibitore ed essere sottoposti ad adeguato follow-up medico (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati").

#### **Pazienti con diabete**

Nei pazienti diabetici trattati con antidiabetici orali o insulina, la glicemia deve essere attentamente controllata durante il primo mese di trattamento con un ACE inibitore (vedere il paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione").

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

#### **Associazioni non raccomandate**

##### **Diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio**

Moexipril cloridrato può attenuare la perdita di potassio indotta dai diuretici.

I diuretici risparmiatori di potassio quali spironolattone, triamterene, amiloride, gli integratori di potassio o i sostituti del sale che contengono potassio possono provocare aumenti significativi del potassio nel siero.

Nel caso in cui l'uso concomitante di tali prodotti fosse ritenuto necessario per il trattamento dell'ipopotassiemia, devono essere usati con cautela e con frequenti controlli del potassio sierico.

### **Precauzioni d'impiego**

#### *Diuretici*

I pazienti in terapia diuretica e specialmente quelli con deplezione di volume e/o sali, possono manifestare un'eccessiva riduzione della pressione sanguigna all'inizio della terapia con moexipril cloridrato. L'insorgenza di ipotensione può essere prevenuta sospendendo i diuretici, aumentando il volume attraverso l'assunzione di sale prima della somministrazione del medicinale ed iniziando la terapia con dosi più basse. Ulteriori incrementi della posologia devono essere fatti con cautela.

#### *Agenti antiipertensivi*

Potenziamento dell'effetto ipotensivo di moexipril cloridrato.

#### *Litio*

In pazienti che assumono ACE inibitori durante la terapia con litio sono stati riscontrati un aumento dei livelli di litio nel siero e sintomi di tossicità da litio. Questi farmaci devono essere co-somministrati con cautela e si raccomanda un frequente monitoraggio dei livelli di litio nel siero. Se è utilizzato anche un diuretico, il rischio di tossicità da litio può essere aumentato.

#### *Farmaci anestetici*

Moexipril cloridrato può aumentare gli effetti ipotensivi di alcuni anestetici.

#### *Farmaci narcotici/antipsicotici*

Si può verificare ipotensione posturale.

#### *Allopurinolo, citostatici o agenti immunosoppressori, corticosteroidi sistemici o procainamide*

La somministrazione concomitante di moexipril cloridrato può portare ad un aumento del rischio di leucopenia.

#### *Antiacidi*

Possono indurre una riduzione della biodisponibilità degli ACE inibitori.

#### *Simpaticomimetici*

I simpaticomimetici possono ridurre gli effetti antiipertensivi di moexipril cloridrato; i pazienti devono essere monitorati attentamente per verificare che l'effetto desiderato venga ottenuto.

#### *Sali d'oro*

Reazioni nitritoidi (i cui sintomi includono arrossamento del volto, nausea, vomito e ipotensione, che può condurre al collasso) sono state riportate raramente in pazienti in terapia concomitante con sali d'oro per via iniettabile (aurotiomalato di sodio) e ACE inibitori.

#### *Inibitori della dipeptidilpeptidase-IV*

Una maggiore incidenza di angioedema è stata riscontrata in pazienti trattati con ACE inibitori e vildagliptin. La maggior parte degli eventi è stata di moderata gravità e si è risolta nel corso del trattamento con vildagliptin.

### **Da tenere in considerazione**

#### *Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS)*

Quando ACE inibitori sono somministrati simultaneamente con FANS (per esempio: acido acetil salicilico a regimi di dosaggio anti-infiammatori, inibitori selettivi della Cox-2 e FANS non selettivi), si può verificare un'attenuazione dell'effetto antiipertensivo.

L'uso concomitante di ACE inibitori e FANS può portare ad un aumentato rischio di peggioramento della funzione renale che comprende possibile insufficienza renale acuta ed aumento dei livelli del potassio sierico specialmente in pazienti con pre-esistente compromessa funzione renale. Perciò, la combinazione deve essere somministrata con cautela specialmente negli anziani. Questi effetti sono in linea di principio reversibili e si verificano specialmente in pazienti con funzione renale compromessa. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale all'inizio della terapia concomitante.

#### *Cloruro di sodio*

Il cloruro di sodio attenua l'azione anti-ipertensiva di moexipril cloridrato.

#### *Alcool*

L'alcool potenzia l'effetto ipotensivo.

#### *Antidiabetici (insulina o derivati della sulfanilurea)*

Si può verificare un aumento della riduzione della glicemia.

#### *Duplici 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 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).

#### *Cibo*

Può influire sulla biodisponibilità degli ACE inibitori riducendo il grado di assorbimento, con conseguente riduzione del picco dei livelli plasmatici ( $C_{max}$ ) e della AUC, ma senza alcuna influenza sull'inibizione dell'ACE.

## **4.6 Gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

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

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 accertata 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 funzione renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio, morte) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza").

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 "Controindicazioni" e 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

#### Allattamento

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di moexipril cloridrato durante l'allattamento, moexipril cloridrato 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.

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

L'assunzione di ACE inibitori può, come ogni altra terapia antipertensiva, indurre ipotensione con conseguente compromissione della reattività. L'assunzione di alcool può aumentare questo effetto.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più comunemente riportati, che si considerano possibilmente o probabilmente correlati con il moexipril cloridrato, e che si verificano in più dell'1% dei pazienti trattati con moexipril cloridrato negli studi clinici controllati, sono cefalea, tosse, capogiro e affaticamento.

In generale, i seguenti effetti indesiderati sono stati osservati in associazione con moexipril cloridrato, e sono dettagliati nella seguente tabella 1:

Le frequenze degli effetti indesiderati sono definite come:

molto comune ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

molto raro, inclusi casi isolati ( $< 1/10.000$ )

Tabella 1:

MedDRA Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ( $\geq 1/10$ )	Comune ( $\geq 1/100,$ $< 1/10$ )	Non comune ( $\geq 1/1000,$ $< 1/100$ )	Raro ( $\geq 1/10.000,$ $< 1/1000$ )	Molto raro, inclusi casi isolati ( $< 1/10.000$ )
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>  <i>*vedere anche paragrafo b<sup>1</sup></i>				anemia, neutropenia, eosinofilia, trombocitopenia (specialmente in pazienti con funzione renale compromessa o collagenosi, o in pazienti che ricevono terapie concomitanti con allopurinolo, procainamide o medicinali immunosoppressori)	pancitopenia, agranulocitosi

				(vedere anche paragrafo 4.4)	
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>			perdita di appetito		
<b>Disturbi psichiatrici</b>				confusione, depressione	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		cefalea, capogiro	accidente cerebrovascolare, attacco ischemico transitorio (TIA)	intorpidimento, parestesia, disturbo dell'equilibrio, sonnolenza, disturbi del sonno, sensazione di formicolio, alterazione o perdita del gusto	
<b>Patologie dell'occhio</b>				disturbi della vista (es. visione offuscata)	
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>				tinnito	
<b>Patologie cardiache</b>			infarto miocardico, angina pectoris, disordini del ritmo cardiaco, tachicardia, palpitazioni		
<b>Patologie vascolari</b> <i>*vedere anche paragrafo b<sup>2</sup>)</i>			sincope, ipotensione, vampate		
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b> <i>*vedere paragrafo b<sup>3</sup>)</i>		tosse		broncospasmo, bronchite, dispnea, sinusite, rinite  <u>*l'ostruzione delle vie aeree dovuta ad edema angioneurotico della lingua, della glottide o della laringe può essere fatale: per il trattamento, (vedere anche paragrafo 4.4)</u>	

<b>Patologie gastrointestinali</b> <i>*vedere paragrafo b<sup>4</sup></i>			dolore addominale, indigestione, diarrea, costipazione, vomito, nausea	glossite, secchezza della bocca	pancreatite, ileo
<b>Patologie epatobiliari</b> <i>* vedere anche paragrafo 4.4</i>					epatite, ittero colestatico, disturbi della funzione epatica, aumento degli enzimi epatici e/o della bilirubina sierica
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b> <i>* vedere paragrafo b<sup>5</sup></i>			reazioni allergiche cutanee, es. esantema	<i>*edema angioneurotico</i> (che coinvolge le labbra, il volto e/o le estremità), orticaria, prurito <i>* vedere anche paragrafo 4.4</i>	pemfigo, eritema multiforme
<b>Patologie renali ed urinarie</b>				insufficienza renale acuta, insufficienza renale	
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>				impotenza	
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		affaticamento	dolore toracico	sensazione di debolezza	
<b>Esami diagnostici</b> <i>*vedere paragrafo a<sup>1</sup></i>			riduzione dell'emoglobina, dell'ematocrito, della conta leucocitaria e piastrinica (specialmente in pazienti con funzione renale compromessa)	aumento dei livelli sierici di urea (azoto ureico nel sangue) e della creatinina sierica, iperkaliemia, iponatriemia (specialmente in pazienti con funzione renale compromessa)	aumento degli enzimi epatici e/o della bilirubina sierica

*a. Questa sezione contiene informazioni che caratterizzano individualmente le reazioni avverse gravi e/o frequenti, o quelle per cui sono stati riportati casi di grado particolarmente severo.*

*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:*

#### ***a<sup>d</sup>) Esami diagnostici***

In pazienti con diabete mellito manifesto 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.

*Nota importante:* i suddetti valori di laboratorio devono essere monitorati prima e, ad intervalli regolari, durante il trattamento con moexipril cloridrato. 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 funzione renale compromessa, con collagenopatie o pazienti trattati con allopurinolo, procainamide, glucosidi digitalici, corticosteroidi, lassativi o con medicinali immunosoppressori).

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

#### ***b<sup>1</sup>) Patologie del sistema emolinfopoietico***

L'anemia emolitica associata con il difetto congenito di G-6-PDH è stata osservata raramente durante il trattamento con ACE inibitori.

#### ***b<sup>2</sup>) Patologie vascolari***

Un aumento del vasospasmo nella sindrome di Raynaud è stato osservato molto raramente durante la terapia con ACE inibitori.

#### ***b<sup>3</sup>) Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche***

Casi molto rari di polmonite eosinofila sono stati riportati con l'uso di altri ACE inibitori

#### ***b<sup>4</sup>) Patologie gastrointestinali***

Angioedema intestinale è stato riportato in pazienti trattati con ACE inibitori (vedere anche paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

#### ***b<sup>5</sup>) 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.

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 Anti Nucleo). In caso di reazioni cutanee gravi è necessario consultare un medico e, se necessario, il moexipril cloridrato deve essere sospeso.

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette.**

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

## **4.9 Sovradosaggio**

Ad oggi non è stato segnalato alcun caso di sovradosaggio.

Sintomi da sovradosaggio sono ipotensione grave, shock, stupore, bradicardia, alterazioni degli elettroliti e insufficienza renale. Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio di moexipril cloridrato. Il trattamento deve essere sintomatico e di supporto.

Dopo l'assunzione di un sovradosaggio i pazienti devono essere tenuti sotto stretta sorveglianza, preferibilmente in un'unità di terapia intensiva. Gli elettroliti sierici e i livelli di creatinina devono essere controllati frequentemente. Le misure terapeutiche variano a seconda della natura e della gravità dei sintomi. Se l'ingestione è recente, entro un'ora dall'assunzione, devono essere applicate misure idonee a prevenire l'assorbimento e ad accelerare l'eliminazione quali la somministrazione di adsorbenti, solfato di sodio o la lavanda gastrica. Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere messo in posizione supina e devono essere immediatamente somministrati soluzione salina e integratori di volume. Deve essere considerato il trattamento con angiotensina II e/o catecolamine somministrate per via endovenosa. La bradicardia o le eccessive reazioni vagali devono essere trattate con atropina. L'utilizzo di un pace-maker può essere considerato. Non è ancora noto se il moexiprilat possa essere rimosso dal circolo mediante emodialisi.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

**Categoria farmacoterapeutica: ACE inibitori, non associati**

**Codice ATC: C09AA13**

Negli animali come nell'uomo, le interazioni tra il sistema renina-angiotensina-aldosterone e il sistema callicreina-chinina forniscono un'importante base biochimica per l'omeostasi della pressione sanguigna. Nell'ipertensione il normale meccanismo di feedback formato dal sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) può essere disfunzionale, portando ad uno stato di ipertensione che si autoperpetua. Gli inibitori dell'enzima che converte l'angiotensina (ACE) sono stati sviluppati per interrompere questo sistema e quindi per ridurre la pressione sanguigna. Il moexipril cloridrato è un potente inibitore dell'ACE e mediante ciò inibisce la formazione dell'angiotensina II, l'agente attivo del RAAS, bloccando in questo modo i suoi effetti di vasocostrizione e di ritenzione di sodio con una conseguente riduzione della pressione sanguigna.

Siccome l'ACE è identico alla chininasi II, un enzima che degrada il potente vasodilatatore bradichinina, l'inibizione di ACE porta ad un'addizionale riduzione della pressione sanguigna sistemica non mediata dalla renina. Gli effetti antiipertensivi degli ACE inibitori sono accompagnati da una riduzione della resistenza vascolare periferica mentre la gittata cardiaca rimane invariata o aumenta. Si verifica un aumento del flusso renale, mentre la velocità di filtrazione glomerulare rimane generalmente invariata.

Il raggiungimento di una riduzione ottimale della pressione arteriosa si può verificare in alcuni pazienti solo dopo alcune settimane di terapia.

Gli effetti ipotensivi si mantengono nel lungo periodo.

La sospensione improvvisa della terapia non provoca generalmente un aumento improvviso della pressione.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA NEPHRON -D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il profarmaco moexipril cloridrato viene assorbito rapidamente e trasformato, mediante deesterificazione, nel suo metabolita attivo moexiprilat. I parametri farmacocinetici di moexipril cloridrato e moexiprilat erano simili dopo dosi di moexipril cloridrato singole e ripetute, e sembrano essere proporzionali alla dose.

Moexipril cloridrato e moexiprilat sono moderatamente legati alle proteine plasmatiche, in prevalenza albumina. Pertanto è improbabile che la co-somministrazione di altri farmaci interferisca in maniera clinicamente significativa con il legame di moexipril cloridrato e moexiprilat. La massima concentrazione plasmatica viene raggiunta un'ora dopo la somministrazione orale ed è dose dipendente. Il picco della concentrazione plasmatica del metabolita attivo viene raggiunto dopo circa 1 ora e mezza. L'emivita di moexipril è di circa 1-2 ore; quella del moexiprilat di circa 8 ore.

I metaboliti del moexipril cloridrato sono costituiti dai derivati dichetopiperazinicici di moexipril cloridrato e moexiprilat. Entrambi moexipril cloridrato e moexiprilat sono eliminati nelle urine, moexiprilat è eliminato nelle feci.

Il profilo farmacocinetico di moexipril cloridrato e moexiprilat deve permettere le stesse raccomandazioni posologiche in pazienti con disfunzione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina > 40 ml/min) come in pazienti con funzionalità renale normale. In pazienti con disfunzione renale severa si raccomanda la riduzione del dosaggio.

Le farmacocinetiche di moexipril cloridrato e moexiprilat sono state significativamente alterate quando confrontate con quelle di soggetti normali. Il grado di assorbimento di moexipril cloridrato è influenzato dal cibo con una riduzione del livello di picco plasmatico C<sub>max</sub> e AUC, ma senza influenza sull'inibizione dell'ACE.

Non vi erano evidenti interazioni farmacocinetiche con idroclorotiazide, digossina, cimetidina, warfarina o nifedipina.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

### *Tossicità acuta*

I risultati degli studi di tossicità acuta negli animali non fanno sorgere dubbi sulla sicurezza del moexipril cloridrato, così come del suo principale metabolita moexiprilat, nelle condizioni della pratica clinica corrente.

### *Tossicità subacuta/cronica*

Gli studi di tossicità subacuta e cronica, in ratti e cani, con ripetute somministrazioni orali di moexipril cloridrato fino a 12 mesi, hanno rivelato come organi bersaglio soprattutto cuore e rene. Gli effetti sono del tutto confrontabili a quelli degli altri ACE inibitori e possono essere riconducibili al risultato di un'altamente esagerata attività farmacologica.

I primi effetti collaterali farmaco-dipendenti non specifici dopo un lungo periodo di somministrazione sono stati riscontrati alla dose di 75 mg/kg, che corrisponde a 150 volte la massima dose totale giornaliera raccomandata nell'uomo quando confrontata sulla base del peso corporeo.

### *Studi sulla riproduzione*

Gli studi in ratti e conigli in tutte le fasi riproduttive non hanno evidenziato né effetti diretti di moexipril cloridrato sulla fertilità e sulla riproduzione né anomalie nei cuccioli F1 o F2.

Per quanto riguarda le precauzioni in donne in età fertile e l'uso durante la gravidanza e l'allattamento, vedere il paragrafo 4.6 "Gravidanza e allattamento".

### **Mutagenicità**

A conclusione di diversi studi di mutagenicità in vitro, e uno studio in vivo, il potenziale mutageno di moexipril cloridrato per l'uomo è risultato essere estremamente basso.

### **Cancerogenicità**

Né studi di tossicità a lungo termine in ratti e cani, né specifici studi di cancerogenicità in topi e ratti (di 78 e 104 settimane rispettivamente) indicano proprietà neoplastiche di moexipril cloridrato. Si può pertanto concludere che il rischio cancerogeno per l'uomo sia estremamente basso.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Il nucleo della compressa contiene: magnesio ossido leggero, **lattosio monoidrato**, gelatina, crospovidone, magnesio stearato.

Il film di rivestimento contiene: ipromellosa, idrossipropilcellulosa, macrogol 6000, magnesio stearato, titanio diossido (E 171), ferro ossido (E 172).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister comprendente: lato sagomato costituito da un foglio di alluminio morbido rivestito con poliammide sul lato esterno e con una lamina in PVC rigido sul lato interno; lato non sagomato costituito da un foglio di alluminio rigido.

14 compresse rivestite con film da 15 mg ciascuna.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

UCB Pharma S.p.A. - Via Gadames, 57 - 20151 Milano

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

FEMIPRES 15 mg compresse rivestite con film      A.I.C. n. 029214020

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

Dicembre 1996/Settembre 2006

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco