

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Femipres Plus 15 mg/25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 compressa rivestita con film di Femipres Plus 15 mg/25 mg contiene:

moexipril cloridrato	15 mg
idroclorotiazide	25 mg

Eccipienti con effetti noti: **lattosio 0,24 g**

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film ovali, giallastre 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

Femipres Plus è indicato per il trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti, la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata con idroclorotiazide (HCTZ) in monoterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le associazioni a dose fissa non sono raccomandate per la terapia iniziale. Negli adulti con ipertensione essenziale, nei quali la pressione arteriosa non è adeguatamente controllata dal trattamento con 25 mg di HCTZ ed è indicata la terapia aggiuntiva con un ACE inibitore, il trattamento deve essere iniziato con 1 compressa di Femipres Plus 15 mg/25 mg al giorno, al mattino.

Anziani

Nei pazienti anziani è necessario un aggiustamento della dose. L'individuale e attenta titolazione della dose deve avvenire sotto stretto controllo medico.

Compromissione renale

Femipres Plus non deve essere somministrato a pazienti con grave compromissione della funzionalità renale ($GFR \leq 29 \text{ ml/min/1,73m}^2$ - vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata (GFR da 30 a $59 \text{ ml/min/1,73m}^2$) questa associazione fissa deve essere

somministrata con molta cautela e, se necessario, la titolazione della dose deve avvenire sotto stretto controllo medico. In aggiunta, nei pazienti con funzionalità renale compromessa, è obbligatorio uno stretto monitoraggio della funzionalità renale da parte del medico.

Popolazione pediatrica

Femipres Plus non deve essere somministrato nei bambini.

Compromissione epatica

Nei pazienti con funzionalità epatica compromessa, Femipres Plus deve essere utilizzato con cautela.

Femipres Plus è controindicato nei pazienti con compromissione epatica grave.

4.3 Controindicazioni

Moexipril cloridrato/HCTZ non deve essere usato in:

- pazienti con ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- pazienti con ipersensibilità ad altri farmaci derivati della sulfonamide
- pazienti con anamnesi di edema angioneurotico associato a precedenti terapie con ACE inibitori
- pazienti con edema angioneurotico ereditario/idiopatico
- pazienti con stenosi dell'arteria renale (stenosi bilaterale o stenosi in presenza di un rene solitario anatomico o funzionale)
- pazienti diabetici o con compromissione renale da moderata a grave trattati con aliskiren: l'uso concomitante di moexipril cloridrato/HCTZ con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1,73m²) (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1)
- pazienti recentemente sottoposti a trapianto renale
- pazienti con funzionalità renale gravemente compromessa (GFR ≤ 29 ml/min/1,73m²)
- pazienti con compromissione epatica grave
- pazienti con anuria
- pazienti con stenosi emodinamica importante della valvola aortica o mitrale
- pazienti con cardiomiopatia ipertrofica
- pazienti con aldosteronismo primario
- pazienti con ipokaliemia refrattaria, iponatriemia, ipercalcemia e iperuricemia sintomatica
- pazienti al secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- bambini.

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 usati:

- 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/HCTZ deve essere utilizzato solo a condizione che si presti cautela in pazienti con:

- squilibri elettrolitici clinicamente importanti
- diminuita risposta immunitaria
- collagenosi 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:

- funzionalità renale compromessa (GFR da 30 a 59 ml/min/1,73m²)
- ipertensione di grado severo, ipertensione renale
- insufficienza cardiaca
- deplezione di sali e/o fluidi
- età superiore ai 65 anni

Ipotensione:

Moexipril cloridrato/HCTZ può provocare una profonda caduta della pressione arteriosa, in particolare all'inizio della terapia, con sintomi quali capogiro, sensazione di debolezza e disturbi visivi. Possono verificarsi rari casi di sincope. Nell'8% dei pazienti trattati con un'associazione di moexipril e HCTZ è stata osservata ipotensione sintomatica, che ha indotto la sospensione della terapia in circa l'1% dei pazienti.

L'ipotensione sintomatica è rara in pazienti con ipertensione non complicata e si può verificare con maggiore probabilità in pazienti con deplezione di sale e/o volume come risultato di una terapia diuretica prolungata, restrizione dell'assunzione di sale con la dieta, dialisi, diarrea o vomito. La deplezione di sale e/o volume deve essere corretta prima di iniziare la terapia con moexipril cloridrato e HCTZ.

In pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, con o senza insufficienza renale concomitante, una eccessiva ipotensione causata dalla terapia con ACE-inibitori può essere associata con oliguria o azotemia e, raramente, con insufficienza renale acuta e morte. Questi pazienti devono essere attentamente seguiti all'inizio della terapia e ogniqualvolta la dose di moexipril cloridrato/HCTZ è aumentata.

Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, deve essere somministrata una soluzione di sodio cloruro tramite infusione endovenosa. Il trattamento con moexipril cloridrato/HCTZ può solitamente essere continuato in seguito al ripristino di un'adeguata pressione sanguigna e della volemia.

Per i pazienti che presentano una riduzione eccessiva della pressione arteriosa con una dose da 15 mg/25 mg di moexipril cloridrato/HCTZ, può essere iniziata una graduale riduzione della dose sotto stretto controllo medico.

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

Ipertensione vascolare renale:

La funzionalità renale deve essere controllata prima di iniziare una terapia con un ACE-inibitore. Vi è un aumentato rischio di ipotensione grave e insufficienza renale quando pazienti con ipertensione vascolare renale sono trattati con moexipril cloridrato/HCTZ. Si può verificare la perdita della funzionalità renale, con soltanto lievi variazioni 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 paragrafo 4.3).

Compromissione renale:

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

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

Dosaggio raccomandato per pazienti con funzionalità renale moderatamente compromessa (GFR da 30 a 59 ml/min/1,73m² o creatinina sierica > 1,2 mg/dl e < 1,8 mg/dl): in pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata, questa associazione fissa deve essere somministrata con molta cautela (vedere paragrafo 4.2).

In pazienti con una compromissione renale più grave, i diuretici dell'ansa sono preferiti rispetto ai tiazidici, e moexipril cloridrato/HCTZ non è raccomandato (vedere paragrafo 4.3).

In pazienti con funzione renale compromessa, un attento monitoraggio della funzione renale da parte del medico curante è imperativo.

Compromissione epatica:

I diuretici tiazidici devono essere utilizzati con cautela in pazienti con funzionalità epatica compromessa 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 ad una sindrome che esordisce con ittero colestatico o epatite e progredisce fino a 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.

Proteinuria:

Si può verificare proteinuria clinicamente rilevante (> 0,5 g/die), in particolare in pazienti con preesistente compromissione della funzionalità renale o che assumono dosi relativamente elevate di moexipril cloridrato/HCTZ.

Edema angioneurotico:

In pazienti trattati con ACE inibitori è stato segnalato edema angioneurotico del volto, delle labbra, delle mucose, della lingua, della glottide e/o della laringe e delle estremità, in particolare durante le prime settimane di trattamento. Tuttavia, in casi rari, si può sviluppare edema angioneurotico grave anche dopo

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 di medicinali anti ipertensivi. 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 moexipril cloridrato/HCTZ. Nessuno dei casi è stato considerato tale da mettere in pericolo la vita del paziente.

L'edema angioneurotico a carico della lingua, della glottide o della laringe può essere fatale a causa dell'ostruzione delle vie aeree. La terapia d'emergenza deve includere la somministrazione endovenosa di corticosteroidi ed antistaminici. Se le condizioni del paziente non migliorano con la suddetta terapia, deve essere somministrata lentamente epinefrina 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, deve essere considerata la possibilità di procedere all'intubazione o alla tracheotomia (vedere paragrafo 4.8).

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 TAC addominale o ecografia, 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 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 una tosse secca e non produttiva, che scompare dopo la sospensione del trattamento. In studi clinici controllati con un'associazione di moexipril cloridrato e HCTZ la tosse era presente nel 5% dei pazienti trattati con l'associazione e nel 2% dei pazienti trattati con placebo.

Anziani:

In soggetti maschi anziani (> 65 anni di età) con funzionalità renale ed epatica clinicamente normali, l'AUC e la C_{max} del moexiprilat sono superiori a quelle dei soggetti più giovani. Per le raccomandazioni sul dosaggio nei pazienti anziani fare riferimento al paragrafo 4.2.

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

Squilibri elettrolitici sierici:

Moexipril

In studi clinici con moexipril cloridrato, si è verificata iperkaliemia persistente (potassio sierico > 5,4 mEq/l) in circa il 2,6% dei pazienti ipertesi. Negli studi clinici, lo 0,1% dei pazienti (due pazienti) ha interrotto la terapia a causa dell'elevato potassio sierico. I fattori di rischio per lo sviluppo di iperkaliemia con gli ACE inibitori comprendono l'insufficienza renale e/o cardiaca, il diabete mellito, l'ipoaldosteronismo e l'utilizzo concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, di integratori di potassio e/o di sostituti salini contenenti potassio, che devono essere usati con cautela o non utilizzati con moexipril cloridrato/HCTZ.

HCTZ/diuretici tiazidici

Il trattamento con diuretici tiazidici è stato associato ad ipokaliemia, iponatriemia ed alcalosi ipocloremica. Il rischio di sviluppare ipokaliemia è massimo in pazienti con cirrosi epatica, in pazienti che hanno una 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 moexipril cloridrato/HCTZ è stato dimostrato che moexipril cloridrato e HCTZ controbilanciano i rispettivi effetti sul potassio sierico, per cui si osserva un piccolo 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.

La riduzione dei livelli di cloruri è generalmente di lieve entità e richiede un trattamento specifico solo in circostanze particolari (ad esempio 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 dai tiazidici. In alcuni pazienti trattati a lungo termine con tiazidici sono state osservate alterazioni patologiche a carico delle ghiandole paratiroidi con ipercalcemia e ipofosfatemia. Non sono state osservate complicanze più serie dell'iperparatiroidismo (litiasi renale, riassorbimento osseo e ulcera peptica).

I tiazidici potenziano l'escrezione urinaria di magnesio, da cui può risultare 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: bocca secca, 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 tiazidici in combinazione può aggravare l'intolleranza 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 glucosio nel sangue 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 tiazidici.

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.

Chirurgia e anestesia:

In pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore o durante l'anestesia con farmaci che provocano ipotensione, moexipril cloridrato e HCTZ bloccano l'effetto del rilascio compensatorio di renina. L'ipotensione che si manifesta come conseguenza di questo meccanismo può essere corretta mediante espansione della volemia (vedere paragrafo 4.8).

Stenosi aortica/Stenosi mitralica:

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:

E' stato dimostrato che altri ACE inibitori provocano agranulocitosi e depressione midollare, raramente in pazienti non complicati ma più frequentemente in pazienti con compromissione renale, specialmente se associata ad una collagenosi, come lupus eritematoso sistemico o sclerodermia. I dati disponibili dagli studi clinici con moexipril sono insufficienti per dimostrare che moexipril non provoca agranulocitosi con frequenza simile a quella rilevata con captopril. Sebbene non vi sono stati casi di neutropenia grave (conta assoluta dei neutrofilo $< 500/\text{mm}^3$) tra i pazienti trattati con moexipril cloridrato, come con altri ACE inibitori, deve essere preso in considerazione il monitoraggio della conta dei globuli bianchi in pazienti affetti da collagenosi, in special modo se la malattia è associata a compromissione della funzionalità renale.

Aferesi delle LDL/Desensibilizzazione:

Durante l'aferesi delle LDL (lipoproteine 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 la terapia di desensibilizzazione nei confronti dei veleni degli insetti (ad esempio punture di vespe o api) in pazienti in trattamento concomitante con un ACE inibitore possono verificarsi reazioni di ipersensibilità (ad esempio caduta della pressione sanguigna, difficoltà a respirare, vomito, eruzioni cutanee allergiche) che 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 antiipertensivo.

Qualora, nel corso della terapia con moexipril cloridrato e HCTZ, dovessero verificarsi sintomi come febbre, ingrossamento dei linfonodi e/o infiammazione della gola, deve essere consultato il medico curante e deve essere effettuata immediatamente la conta dei globuli bianchi.

Lupus:

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).

Miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario:

HCTZ, una sulfonamide, può causare una reazione idiosincrasica risultante in una miopia acuta transitoria e in un glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono l'insorgenza acuta della diminuzione dell'acuità visiva o dolore oculare e si verificano tipicamente entro ore o settimane dall'inizio della somministrazione del medicinale. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare alla perdita permanente della vista. Il trattamento primario consiste nell'interrompere la HCTZ il più rapidamente possibile. Se la pressione intraoculare rimane incontrollata è necessario considerare trattamenti medici o chirurgici immediati. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso includono una anamnesi di allergia a sulfonamidi o penicillina.

Etnia:

I pazienti con il colore della pelle nera hanno un rischio maggiore di malattie cardiovascolari, come l'insufficienza cardiaca. Gli ACE inibitori sono meno efficaci come anti ipertensivi nei pazienti con il colore della pelle nera. Questi pazienti hanno anche un rischio più elevato di angioedema.

Iperaldosteronismo primario:

L'associazione moexipril cloridrato e HCTZ non costituisce un trattamento di elezione per l'iperaldosteronismo primario. Se moexipril cloridrato e HCTZ sono utilizzati in un paziente con iperaldosteronismo primario, allora è necessario un attento monitoraggio del livello plasmatico di potassio.

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.

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).

Test antidoping:

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

Lattosio:

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio

Moexipril cloridrato e HCTZ possono aumentare i livelli sierici di potassio poiché riducono la secrezione di aldosterone. Come riferito sopra, gli effetti di moexipril e HCTZ sul potassio sierico si controbilanciano, per cui si osserva un piccolo effetto netto sul potassio sierico. I diuretici risparmiatori di potassio (spironolattone, amiloride, triamterene) o gli integratori di potassio possono aumentare il rischio di iperkaliemia. Di conseguenza, se è indicato l'impiego concomitante di questi farmaci, essi devono essere somministrati con cautela ed il potassio sierico del paziente deve essere monitorato.

Litio

Durante la somministrazione concomitante di litio con ACE inibitori sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e della sua tossicità. L'uso concomitante di diuretici tiazidici potrebbe incrementare il rischio di tossicità da litio e potenziare il già aumentato rischio di tossicità da litio con ACE inibitori.

L'uso di moexipril cloridrato e HCTZ con il litio non è raccomandato, ma se l'associazione è necessaria, deve essere eseguito un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Farmaci anestetici

Moexipril cloridrato e HCTZ possono 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.

Agenti anti-ipertensivi

Può verificarsi un aumento dell'effetto ipotensivo di moexipril cloridrato e HCTZ. L'uso concomitante di diuretici tiazidici con betabloccanti può aumentare il rischio di iperglicemia. I diuretici tiazidici possono aumentare l'effetto iperglicemico del diazossido.

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

maggior 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).

Allopurinolo, agenti citostatici o immunosoppressori, corticosteroidi sistemici o procainamide

La somministrazione concomitante con moexipril cloridrato e HCTZ può determinare un maggior rischio di leucopenia e può intensificare la deplezione elettrolitica, in particolare l'ipokaliemia.

La somministrazione dei diuretici tiazidici può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

Farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS)

La somministrazione di farmaci anti-infiammatori non steroidei può ridurre l'effetto diuretico, natriuretico e antipertensivo di moexipril cloridrato e HCTZ. Inoltre è stato riportato 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 soprattutto in pazienti con funzionalità renale compromessa.

Antiacidi

Possono indurre una minore biodisponibilità degli ACE inibitori.

Simpaticomimetici

I simpaticomimetici possono ridurre gli effetti antipertensivi di moexipril cloridrato e HCTZ; i pazienti devono essere accuratamente controllati per confermare che venga ottenuto l'effetto terapeutico desiderato.

Alcool

L'alcool potenzia l'effetto ipotensivo di moexipril cloridrato e HCTZ.

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. 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 sali di calcio può potenziare l'aumento del calcio sierico.

Sale comune

Il sale comune può attenuare l'effetto antipertensivo di moexipril cloridrato e HCTZ.

Dosi elevate di salicilati

Dosi elevate di salicilati possono potenziare l'effetto tossico dei salicilati sul sistema nervoso centrale causato da HCTZ.

Diuretici kaliuretici (ad esempio 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 di HCTZ in concomitanza con miorilassanti può potenziare e prolungare l'effetto miorilassante ad esempio della tubocurarina (l'anestesista deve essere informato in merito alla terapia con moexipril cloridrato e HCTZ).

Anticolinergici

La biodisponibilità dei diuretici di tipo tiazidico può essere aumentata dagli anticolinergici (per esempio atropina, biperidene), a causa di una diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento dello stomaco.

Catecolamine (ad esempio adrenalina)

L'HCTZ somministrata in concomitanza può ridurre l'efficacia delle catecolamine.

Citostatici (ad esempio ciclofosfamide, fluorouracile, metotressato)

L'uso di citostatici può aumentare la tossicità dell'HCTZ sul midollo osseo, in particolare la granulocitopenia.

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

Glicosidi digitalici

L'efficacia e le reazioni avverse dei glicosidi digitalici possono essere potenziate da una contemporanea carenza di potassio e/o magnesio.

Metildopa

L'uso concomitante di HCTZ e metildopa può causare anemia emolitica.

Colestipolo/colestiramina

L'assorbimento di HCTZ è compromesso in presenza di resine a scambio anionico. Dosi singole di resine a base di colestiramina o colestipolo legano l'HCTZ e riducono il suo assorbimento nel tratto gastrointestinale fino all'85 e al 43% rispettivamente.

Amantadina

La somministrazione di diuretici tiazidici può aumentare il rischio di reazioni avverse causate da amantadina.

Mezzi di contrasto iodati

HCTZ può aumentare il rischio di insufficienza renale acuta specialmente con alte dosi di mezzi di contrasto iodati.

Sali d'oro

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

Inibitori della dipeptidilpeptidasi-IV

Un'aumentata incidenza di angioedema è stata riscontrata nei pazienti che assumevano ACE inibitori e vildagliptin. La maggior parte degli eventi è stata di moderata severità e si è risolta nel corso del trattamento con vildagliptin.

Epoetine

Le epoetine possono causare ipertensione e perciò possono ridurre l'effetto degli ACE inibitori. L'uso concomitante di ACE inibitori ed epoetine può causare iperkaliemia. Gli ACE inibitori possono antagonizzare l'effetto ematopoietico delle epoetine.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

ACE inibitori:

L'uso di moexipril cloridrato e idroclorotiazide 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 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 immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

Gli ACE inibitori attraversano la placenta e possono causare morbidità e mortalità fetale e neonatale quando sono somministrati alle donne durante la gravidanza. 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, morte), parto prematuro e tossicità neonatale (insufficienza renale, anuria, ipotensione, iperkaliemia, pervietà del dotto arterioso) (vedere paragrafo 5.3).

Contratture degli arti, malformazioni cranio-facciali, malformazioni ossee, sviluppo del polmone ipoplasico, sindrome da distress respiratorio e ritardo della crescita intrauterina sono stati riportati in associazione con oligoidramnios.

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).

I neonati esposti in utero ad ACE-inibitori devono essere attentamente monitorati per ipotensione, oliguria e iperkaliemia. L'oliguria deve essere trattata con il supporto della pressione arteriosa e della perfusione renale.

HCTZ:

C'è un'esperienza limitata con HCTZ durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti. HCTZ attraversa la placenta. In base al suo meccanismo d'azione l'uso di HCTZ durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione fetoplacentare e può causare effetti fetali e neonatali come ittero, alterazioni del bilancio elettrolitico e trombocitopenia.

HCTZ non deve essere usata per il trattamento di edema gestazionale, ipertensione gestazionale o pre-eclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare senza un effetto benefico sul decorso della malattia.

HCTZ 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.

Le donne che rimangono incinta durante la terapia con moexipril cloridrato e HCTZ devono essere informate del rischio potenziale per il feto.

Allattamento:

ACE inibitori

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di moexipril cloridrato durante l'allattamento, l'uso di Femipres Plus non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con un profilo di sicurezza meglio caratterizzato per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di neonati o prematuri.

HCTZ:

HCTZ viene escreta nel latte materno in piccole quantità. I diuretici tiazidici ad alte dosi provocano un'intensa diuresi che può inibire la produzione di latte. L'uso di Femipres Plus durante l'allattamento al seno non è raccomandato. Se Femipres Plus viene assunto durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute ai livelli più bassi possibili.

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

Non sono disponibili studi sull'effetto di questo medicinale sulla capacità di guidare. Coloro che guidano veicoli o utilizzano macchinari devono tenere conto della possibilità che si verifichino occasionalmente capogiro o stanchezza.

4.8 Effetti indesiderati

Le frequenze degli effetti indesiderati sono definite come:

molto comune ($\geq 1/10$)

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

non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

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

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 sono verificati 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 dettagliati nella seguente tabella:

MedDRA Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Molto raro inclusi casi isolati ($< 1/10.000$)	Non nota
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi) <i>Vedere anche paragrafo c¹⁾</i>						cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)
Patologie del sistema emolinfopoietico <i>*vedere anche paragrafo d¹⁾</i>			anemia, neutropenia, eosinofilia, trombocitopenia (specialmente in pazienti con funzionalità renale compromessa o con collagenosi, o in pazienti che ricevono terapie concomitanti con allopurinolo, procainamide o farmaci immunosoppressori)	emoconzestrazione (causata da HCTZ)	pancitopenia, agranulocitosi	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			perdita dell'appetito, calo ponderale			

MedDRA Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Molto raro inclusi casi isolati ($< 1/10.000$)	Non nota
Disturbi psichiatrici				confusione, depressione, ansia, nervosismo		
Patologie del sistema nervoso		cefalea, capogiro		convulsioni, intorpidimento, parestesia, disturbo dell'equilibrio, sonnolenza, disturbi del sonno, sensazioni di formicolio, alterazioni o perdita del gusto, paresi (causata dall'ipocaliemia indotta da HCTZ)	attacco ischemico transitorio (TIA), ictus ischemico	
Patologie dell'occhio				disturbi della vista (es. visione offuscata), ridotta produzione di liquido lacrimale (causata da HCTZ)		glaucoma acuto ad angolo chiuso causato da idroclorotiazide
Patologie dell'orecchio e del labirinto				tinnito		

MedDRA Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Molto raro inclusi casi isolati ($< 1/10.000$)	Non nota
Patologie cardiache <i>*vedere anche paragrafo c²⁾</i>					infarto miocardico, angina pectoris, disturbi del ritmo cardiaco, tachicardia, palpitazioni	
Patologie vascolari <i>*vedere anche paragrafi c³⁾ d²⁾</i>		ipotesione	sincope	embolia (causata da dosi elevate di HCTZ che inducono emocoagulazione, specialmente in pazienti anziani affetti da insufficienza venosa), trombosi, collasso vascolare.		

MedDRA Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Molto raro inclusi casi isolati ($< 1/10.000$)	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche <i>*vedere anche paragrafi c⁴ d³</i>		tosse	<u>*ostruzione delle vie aeree dovuta ad edema angioneurotico</u> della lingua, della glottide o della laringe che può essere fatale: <i>per il trattamento, vedere anche il paragrafo c⁴, bronchite</i>	disturbi respiratori quali sinusite, faringite, raffreddore e comune (rinite)	infiltrati polmonari, asma, broncospasma, edema polmonare (possibilmente causato da una reazione allergica all'HCTZ)	
Patologie gastrointestinali <i>*vedere anche paragrafo d⁴</i>			disturbi digestivi, fastidio all'addome superiore, dispepsia, diarrea, stipsi, meteorismo, vomito, nausea		pancreatite, ileo, stomatite, glossite, bocca secca	
Patologie epatobiliari <i>*vedere anche paragrafo c⁵</i>				aumento degli enzimi epatici e/o della bilirubina sierica	epatite, ittero colestatico, disturbi della funzionalità epatica	

MedDRA Classificazione per sistemi e organi	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 inclusi casi isolati (< 1/10.000)	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo <i>* vedere anche paragrafi c⁴⁾ c⁶⁾ d⁵⁾</i>			<u>*edema angioneurotico</u> (che coinvolge le labbra, il volto e/o le estremità), orticaria, prurito <i>* vedere anche paragrafo c⁴⁾</i> <u>Patologie respiratorie e toraciche e mediastiniche:</u> <u>raccomandazioni per il trattamento o dell'ostruzione delle vie aeree causata da edema angioneurotico;</u> reazioni allergiche cutanee es. esantema		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				crampi muscolari (causati dall'ipocaliemia indotta da HCTZ), mialgia		

MedDRA Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Molto raro inclusi casi isolati ($< 1/10.000$)	Non nota
Patologie renali ed urinarie			poliuria, oliguria, azotemia	<p>insufficienza renale acuta, deterioramento della funzionalità renale, proteinuria</p> <p>Insufficienza renale acuta è stata riportata in pazienti trattati con ACE inibitori incluso moexipril cloridrato (vedere anche paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego)</p>	nefrite interstiziale (abatterica)	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				impotenza		

MedDRA Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Molto raro inclusi casi isolati ($< 1/10.000$)	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			stanchezza	sensazione di debolezza	sete	
Esami diagnostici <i>*vedere anche paragrafo c⁷⁾</i>			riduzione dell'emoglobina, dell'ematocrito, della conta leucocitaria e piastrinica (specialmente in pazienti con funzionalità renale compromessa)	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, 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.

Inoltre, sono di seguito descritte le precauzioni da adottare al fine di evitare specifiche reazioni avverse o le azioni da intraprendere 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 di solito attribuibili le specifiche reazioni avverse:

c¹) Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi):

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).

c²) Patologie cardiache:

Alterazioni dell'ECG e disturbi del ritmo cardiaco possono essere conseguenti all'ipokaliemia indotta da HCTZ.

c³) 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 solitamente può essere continuato dopo aver ristabilito i valori normali di pressione arteriosa e volume dei fluidi.

c⁴) 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 antistaminici. 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)

c⁵) 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.

c⁶) 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 Anti Nucleo). 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.

c⁷⁾ 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.

HCTZ:

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 collagenosi 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:

d¹⁾ Patologie del sistema emolinfopoietico

Durante il trattamento con ACE inibitori, non è stata stabilita alcuna relazione causale tra emolisi/anemia emolitica e terapia con ACE inibitori, raramente associata a carenza di G-6-PDH,

d²⁾ Patologie vascolari

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

d³⁾ Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

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

d⁴⁾ 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 (vedere anche paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

d⁵⁾ 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

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 <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, stato confusionale, bradicardia, alterazioni degli elettroliti e insufficienza renale. Nessuna informazione specifica è disponibile sul trattamento del sovradosaggio con moexipril cloridrato/HCTZ. Il trattamento deve essere sintomatico e di sostegno.

Dopo ingestione di una dose eccessiva, il paziente deve essere tenuto sotto attenta osservazione, preferibilmente in un'unità di terapia intensiva. Gli elettroliti e la creatinina sierici devono essere monitorati frequentemente. Le misure terapeutiche dipendono dalla natura e dalla gravità dei sintomi. In caso di ingestione recente, misure idonee a prevenire l'assorbimento e ad accelerare l'eliminazione, quali la lavanda gastrica, la somministrazione di sostanze adsorbenti e solfato di sodio, devono essere messe in atto entro un'ora dall'ingestione. Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e deve essere somministrata rapidamente un'integrazione idrosalina. Deve essere preso in considerazione il trattamento con angiotensina II e/o catecolamine per via endovenosa. La bradicardia o le eccessive reazioni vagali devono essere trattate con la somministrazione endovenosa di atropina. Si può considerare l'uso di un pacemaker. Non è ancora noto se il moexiprilat può essere rimosso tramite emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE inibitore e diuretico
Codice ATC: C09BA13 - Moexipril e diuretici

Moexipril cloridrato:

Meccanismo d'azione

Moexipril cloridrato è un inibitore competitivo non-sulfidrilico, attivo per via orale, potente e specifico, dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE). Gli 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 converte 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. E' 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 compensatorio della frequenza cardiaca. La resistenza arteriosa periferica si riduce.

Anche se l'irrorazione renale è aumentata, la filtrazione glomerulare rimane di solito invariata.

Effetti farmacodinamici

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 rimbalzo della pressione arteriosa.

Moexipril è efficace anche in pazienti con ipertensione con bassi livelli di renina. Anche se sono stati osservati effetti antiipertensivi in tutte le etnie studiate, i pazienti ipertesi di razza nera hanno risposto mediamente alla monoterapia con moexipril in misura inferiore rispetto ai pazienti non di razza nera.

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.

HCTZ:

Meccanismo d'azione

Anche se l'esatto meccanismo dell'effetto antiipertensivo delle tiazidi è sconosciuto, è stato dimostrato che il diuretico HCTZ è un antiipertensivo. 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'HCTZ 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 HCTZ.

Effetti farmacodinamici

Dopo somministrazione orale, la diuresi inizia entro 2 ore, raggiunge il picco a 3-6 ore e dura circa 6-12 ore. L'efficacia antiipertensiva dell'HCTZ 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 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 $\geq 50\,000$ 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 ($\sim 25\,000$ mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta ($\sim 100\,000$ mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

Moexipril cloridrato/HCTZ:

Effetti farmacodinamici

La dose giornaliera usuale di Femipres Plus è di 7,5 mg di moexipril cloridrato/12,5 mg di HCTZ o di 15 mg di moexipril cloridrato/25 mg di HCTZ. Non sono in genere raccomandate dosi superiori a 15 mg di moexipril cloridrato/25 mg di HCTZ. Uno studio clinico ha dimostrato che con il dosaggio di 30 mg di moexipril cloridrato/50 mg di HCTZ al giorno si ha un effetto antiipertensivo

paragonabile a quello riscontrato dopo la somministrazione di 15 mg di moexipril cloridrato/25 mg di HCTZ.

I pazienti la cui pressione arteriosa viene adeguatamente controllata con 25 mg di HCTZ al giorno, ma che manifestano una perdita significativa di potassio con questo regime, possono ottenere un controllo paragonabile della pressione sanguigna con meno squilibri elettrolitici utilizzando l'associazione di 7,5mg di moexipril cloridrato e 12,5 mg di HCTZ.

Uso di Femipres Plus 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 moexipril cloridrato/HCTZ negli studi clinici, l'effetto antiipertensivo è confrontabile a quello dell'intera popolazione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Moexipril cloridrato:

Assorbimento

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.

Distribuzione e Biotrasformazione

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.

Eliminazione

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.

Compromissione epatica

Nei pazienti con cirrosi epatica, la farmacocinetica di moexipril e moexiprilat è significativamente alterata rispetto ai soggetti normali.

HCTZ:

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, l'HCTZ 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%.

Distribuzione e Biotrasformazione

L'HCTZ 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.

Eliminazione

Almeno il 50-70% della dose orale viene eliminato immodificato dal rene entro 24 ore.

Compromissione renale

In pazienti con alterata funzionalità renale, l'emivita di eliminazione dell'HCTZ è prolungata a 21 ore.

Moexipril cloridrato/HCTZ:

I parametri farmacocinetici del moexipril e dell'HCTZ 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 singole e ripetute, di genotossicità, di potenziale carcinogenico e di sicurezza farmacologica. Nessuna proprietà teratogena è stata osservata negli studi sulla riproduzione. A dosi elevate si sono osservati effetti tossici per la madre, con un aumento del riassorbimento, principalmente nei conigli, alterazioni e ritardi a carico dello scheletro principalmente nei ratti. Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, come classe, hanno mostrato di essere fetotossici (provocando danni e/o morte del feto) se somministrati durante il secondo o il terzo trimestre di gravidanza. In relazione ai possibili effetti tossici riproduttivi vedere i paragrafi 4.3 e 4.6.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

Il film di rivestimento contiene: ipromellosa, idrossipropilcellulosa, macrogol 6000, magnesio stearato, titanio diossido (E171), ossido di ferro giallo (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C.
Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione contenente 14 compresse rivestite con film, 7 per blister.

Blister comprendente un lato sagomato costituito da un foglio di alluminio flessibile rivestito esternamente di poliammide ed internamente da uno strato rigido di PVC. Lato non sagomato costituito da un foglio di alluminio rigido.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UCB Pharma S.p.A.
Via Varesina 162
20156 Milano (Italia)
Tel: +39 02 30079 300
E-mail: UCBCares.IT@ucb.com

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

Confezione da 14 compresse da 15 mg/25 mg AIC n. 033907027

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

22.01.1999/13.05.2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

.