

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enalapril e Idroclorotiazide Angelini 20 mg/12,5 mg, compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene Enalapril maleato 20 mg e Idroclorotiazide 12,5 mg.

Eccipienti con effetti noti: ogni compressa contiene 85,1mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compressa bianca, ovale, biconvessa, con incisione mediana su un lato e marcata con il codice "EH" sull'altro lato.

La linea di frattura serve solo a facilitare la rottura della compressa per agevolare la deglutizione e non per dividerla in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

La combinazione a dose fissa è indicata nei pazienti la cui pressione arteriosa non è controllata in modo adeguato da Enalapril in monoterapia.

La dose fissa può anche sostituire l'associazione di Enalapril maleato 20 mg e Idroclorotiazide 12,5 mg in pazienti stabilizzati con singoli principi attivi somministrati separatamente alle stesse proporzioni.

La combinazione a dose fissa non è adatta per la terapia iniziale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è di una compressa al giorno.

Enalapril e Idroclorotiazide Angelini 20 mg/12,5 mg può essere assunto, prima e dopo i pasti, in dose singola giornaliera.

Si raccomanda di titolare individualmente la dose di entrambi i principi attivi.

Se clinicamente appropriato, si può valutare il passaggio diretto dalla monoterapia a base di un ACE-inibitore alla combinazione fissa.

Compromissione renale

- Clearance della creatinina maggiore di 30 ml/min: nei pazienti con compromissione renale con clearance della creatinina ≥ 30 ml/min, la dose di Enalapril deve essere titolata prima di passare alla combinazione fissa. In questa popolazione, i diuretici dell'ansa sono da preferire ai tiazidici. La dose di Enalapril maleato e di Idroclorotiazide deve essere mantenuta la più bassa possibile (vedere paragrafo 4.4).
In questi pazienti, una volta che il trattamento si è stabilizzato, è necessario monitorare periodicamente (per es. ogni due mesi) potassio e creatinina (vedere paragrafo 4.4).
- Clearance della creatinina < 30 ml/min: vedere paragrafo 4.3.

Popolazioni speciali

Nei pazienti con deplezione di sale/volume, la dose iniziale di Enalapril è pari o inferiore a 5 mg. Si raccomanda la titolazione individuale della dose di Enalapril e Idroclorotiazide.

Anziani

L'uso negli anziani si è dimostrato efficace come quello nei pazienti ipertesi più giovani. In caso di compromissione renale fisiologica si raccomanda di titolare il monocomponente Enalapril prima di utilizzare la combinazione fissa.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Enalapril e Idroclorotiazide Angelini 20 mg/12,5 mg compresse nei bambini e adolescenti non sono state dimostrate.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min).
- Anuria.
- In presenza di anamnesi di angioedema associato a trattamento precedente con un ACE-inibitore.
- In pazienti con angioedema ereditario o idiopatico.
- Ipersensibilità a farmaci sulfonamidi-derivati.
- Durante il 2° e il 3° trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Compromissione epatica grave/encefalopatia epatica.
- L'uso concomitante di Enalapril e Idroclorotiazide Angelini 20 mg/12,5 mg compresse con prodotti contenenti aliskiren è controindicato in pazienti con il diabete mellito o disfunzione renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere sezioni 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Enalapril maleato/Idroclorotiazide

Ipotensione e squilibrio idro-elettrolitico

L'ipotensione sintomatica è un evento raro nel paziente iperteso senza complicanze. Nei pazienti ipertesi in terapia con Enalapril e Idroclorotiazide Angelini 20 mg/12,5 mg, l'ipotensione sintomatica compare più facilmente se il paziente è arrivato alla deplezione volumetrica, ad esempio in seguito a terapia diuretica, dieta iposodica, dialisi, diarrea o vomito (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). In questi pazienti deve essere intrapreso un regolare monitoraggio degli elettroliti plasmatici. Occorre prestare particolare attenzione in caso di pazienti affetti da malattia cardiaca ischemica o cerebrovascolare, nei quali un eccessivo abbassamento della pressione arteriosa può portare a infarto del miocardio o ad un evento cerebrovascolare. Ipotensione sintomatica è stata osservata in pazienti ipertesi con insufficienza cardiaca, con o senza insufficienza renale. È più probabile che tale condizione si verifichi in pazienti con insufficienza cardiaca di grado più severo, come conseguenza dell'uso di dosi elevate di diuretici dell'ansa, iponatremia o compromissione della funzionalità renale. In questi pazienti la terapia deve essere iniziata sotto controllo medico, preferibilmente in ospedale, e i pazienti devono essere seguiti attentamente ogni volta che si ha un aggiustamento della dose di Enalapril e/o del diuretico.

Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e ricevere infusione endovenosa di soluzione di sodio cloruro, se necessario. Una risposta ipotensiva transitoria non rappresenta controindicazione ad ulteriori dosi, che di solito possono essere somministrate senza difficoltà dopo l'aumento della pressione sanguigna in seguito all'espansione del volume. Di norma, il trattamento può essere somministrato a dosaggi ridotti o altrimenti, uno dei due principi attivi può essere adeguatamente usato in monoterapia senza difficoltà, una volta risalita la pressione dopo espansione del volume.

Un ulteriore abbassamento della pressione sanguigna sistemica, può verificarsi con Enalapril in pazienti con insufficienza cardiaca che presentano pressione sanguigna normale o bassa. Tale effetto è previsto e, di norma, non costituisce una ragione valida per sospendere il trattamento. Se l'ipotensione diviene sintomatica, possono rendersi necessarie la riduzione della dose e/o la sospensione del diuretico e/o di Enalapril.

Compromissione renale

In pazienti con compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina <80 ml/min e >30 ml/min) Enalapril e Idroclorotiazide Angelini 20 mg/12,5 mg non deve essere somministrato fino a che la titolazione di Enalapril non abbia dimostrato la necessità della dose contenuta in questa formulazione (vedere paragrafo 4.2).

Con la somministrazione di Enalapril in associazione a diuretico, alcuni pazienti ipertesi senza alcuna evidente nefropatia preesistente, hanno sviluppato un innalzamento dei valori di azotemia e di creatinina (vedere paragrafo 4.4 - Enalapril Maleato, Compromissione renale; Idroclorotiazide, Compromissione renale). In tal caso potrebbe essere necessaria una sospensione della terapia con Enalapril e Idroclorotiazide Angelini. Tale condizione può aumentare la possibilità di stenosi dell'arteria renale (vedere paragrafo 4.4. - Enalapril maleato, Iptensione renovascolare).

Iperpotassiemia

La combinazione di enalapril e diuretico a basse dosi non consente di escludere la possibilità che si verifichi iperpotassiemia (vedere paragrafo 4.4 - Enalapril maleato, Iperpotassiemia).

Tuttavia, una terapia concomitante con un ACE-inibitore e un diuretico risparmiatore di potassio non esclude l'insorgere di ipopotassiemia, in particolare in pazienti diabetici o con insufficienza renale. Il potassio plasmatico deve essere regolarmente monitorato.

Litio

La combinazione del litio con Enalapril e agenti diuretici è generalmente sconsigliata (vedere paragrafo 4.5).

Lattosio

Enalapril e Idroclorotiazide Angeliniconiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da problemi ereditari rari di intolleranza al galattosio da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Enalapril maleato

Stenosi della valvola aortica/cardiomiopatia ipertrofica

Come con altri vasodilatatori, gli ACE-inibitori devono essere usati con cautela in pazienti con ostruzione del tratto di efflusso ventricolare sinistro e vanno evitati in caso di shock cardiogeno e di ostruzione significativa dal punto di vista emodinamico.

Compromissione renale

In associazione ad Enalapril, è stata riportata insufficienza renale soprattutto in pazienti con grave insufficienza cardiaca o affetti da malattie renali di base, inclusa la stenosi dell'arteria renale. Se diagnosticata prontamente e adeguatamente trattata, l'insufficienza renale associata alla terapia con Enalapril è in genere reversibile (vedere paragrafi 4.2 e 4.4 -Enalapril maleato/Idroclorotiazide, Compromissione renale; Idroclorotiazide, Compromissione renale).

Iperensione renovascolare

Esiste un aumentato rischio di ipotensione e di insufficienza renale quando pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria in un singolo rene funzionante sono trattati con ACE-inibitori. La perdita della funzionalità renale può verificarsi anche solo con lievi variazioni della creatinina sierica. In questi pazienti la terapia deve essere iniziata sotto stretto controllo medico, con basse dosi, attenta titolazione e monitoraggio della funzionalità renale.

Trapianto di rene

Non vi è alcuna esperienza circa la somministrazione di Enalapril in pazienti sottoposti di recente a trapianto di rene. Il trattamento con Enalapril non è pertanto raccomandato.

Pazienti emodializzati

L'uso di Enalapril non è indicato nei pazienti che richiedono dialisi per insufficienza renale. Reazioni anafilattoidi sono state descritte in pazienti in dialisi con membrane a flusso elevato (es. AN 69®) trattati contemporaneamente con un ACE-inibitore. In questi pazienti deve essere considerato l'uso di un diverso tipo di membrana per dialisi o una classe differente di agenti antiipertensivi.

Insufficienza epatica

Raramente gli ACE-inibitori sono stati associati a una sindrome che inizia con ittero colestatico o epatite e progredisce fino a necrosi epatica fulminante e (talora) fino al decesso. Il meccanismo di questa sindrome non è chiarito. I pazienti che assumono ACE-inibitori e che sviluppano ittero o manifestano marcato incremento degli enzimi epatici devono sospendere l'ACE-inibitore ed essere seguiti in maniera appropriata dal punto di vista medico (vedere paragrafo 4.4 -Idroclorotiazide, Compromissione epatica).

Neutropenia/agranulocitosi

Neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia sono state segnalate in pazienti che assumevano ACE-inibitori. La neutropenia si è manifestata raramente in pazienti con funzionalità renale normale senza altri fattori di rischio. Enalapril va somministrato con estrema cautela in pazienti affetti da collagenopatia vascolare, in terapia immunodepressiva, in trattamento con allopurinolo e procainamide o che presentino concomitanza di questi fattori complicanti, in particolare se affetti da preesistente compromissione della funzionalità renale. Alcuni di questi pazienti sviluppano infezioni gravi che in certi casi non rispondono alla terapia antibiotica intensiva. Se tali pazienti assumono Enalapril, è consigliabile un monitoraggio periodico della conta dei leucociti ed i pazienti medesimi vanno informati della necessità di riferire qualsiasi sintomo di infezione.

Iperpotassiemia

Aumenti del potassio sierico sono stati riportati in pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso Enalapril. I fattori di rischio per lo sviluppo di iperpotassiemia includono insufficienza renale, peggioramento della funzionalità renale, età (> 70 anni), diabete mellito, eventi intercorrenti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica e l'uso associato di diuretici risparmiatori di potassio (spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), supplementi di potassio o sostituti del sale contenenti potassio; oppure pazienti che assumono altri farmaci associati all'aumento di potassio sierico (per esempio eparina, cotrimossazolo anche noto come trimetoprim/sulfametossazolo). L'uso di supplementi di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, in particolare in pazienti con compromissione della funzionalità renale, può portare ad un significativo incremento del potassio sierico. L'iperpotassiemia può causare gravi aritmie, a volte fatali. Se si ritiene necessario l'uso concomitante dei farmaci sopra menzionati, si raccomandano cautela ed un frequente monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafi 4.5 e 4.4 - Enalapril maleato/Idroclorotiazide, Iperpotassiemia; Idroclorotiazide, Effetti metabolici ed endocrini).

Pazienti diabetici

Nei pazienti diabetici in terapia con farmaci antidiabetici orali o insulina che hanno iniziato il trattamento con un ACE-inibitore, il controllo glicemico deve essere mantenuto sotto controllo attentamente, specialmente durante il primo mese di terapia associata (vedere paragrafi 4.5 e 4.4 - Idroclorotiazide, Effetti metabolici ed endocrini).

Ipersensibilità/ angioedema

Angioedema del volto, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe è stato riportato in pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, incluso Enalapril maleato. Tale condizione potrebbe verificarsi in qualsiasi momento della terapia. In questi casi, occorre interrompere prontamente l'assunzione di Enalapril e idroclorotiazide Angelini ed effettuare un attento monitoraggio per garantire la completa regressione della sintomatologia, prima di dimettere i pazienti. Nei casi in cui l'enfiagione è limitata al volto e alle labbra, la situazione di solito si normalizza senza bisogno di alcun trattamento, anche se gli antistaminici sono risultati utili nell'alleviare la sintomatologia. Anche nei casi in cui è presente solo il gonfiore della lingua, senza difficoltà respiratorie, i pazienti possono richiedere una osservazione prolungata, poiché il trattamento con antistaminici e corticosteroidi può non essere sufficiente.

Molto raramente sono stati riportati decessi dovuti ad angioedema associato a edema laringeo o a edema della lingua. È possibile che in pazienti affetti da edema della lingua, glottide o laringe, particolarmente in quelli con anamnesi di chirurgia delle vie aeree, si verifichi l'ostruzione delle vie aeree. Nei casi di coinvolgimento di lingua, glottide o laringe, con probabile ostruzione delle vie aeree, va adottata prontamente una terapia appropriata, sotto forma di somministrazione per via sottocutanea di soluzione di epinefrina 1:1000 (da 0,3 ml a 0,5 ml) e/o misure per assicurare la pervietà delle vie aeree.

È stato notato che gli ACE-inibitori sono causa di maggiore frequenza di angioedema nei pazienti neri rispetto a pazienti non-neri. In generale, sembra che i pazienti neri presentino un rischio maggiore di angioedema.

Il rischio di angioedema, durante l'assunzione di un ACE-inibitore, può aumentare nei pazienti con storia di angioedema da non collegarsi a terapia con ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.3).

Uso concomitante di inibitori di mTOR (ad es., sirolimus, everolimus, temsirolimus)

I pazienti che assumono una terapia concomitante con inibitori di mTOR (ad es., sirolimus, everolimus, temsirolimus) possono essere esposti a un rischio maggiore di angioedema (ad es., gonfiore delle vie aeree o della lingua, con o senza compromissione respiratoria) (vedere paragrafo 4.5).

Reazioni anafilattoidi durante un trattamento desensibilizzante con imenotteri

Raramente, pazienti sottoposti a trattamento desensibilizzante con veleno di imenotteri, hanno manifestato reazioni anafilattoidi potenzialmente fatali. Tali

reazioni si sono evitate con la temporanea sospensione dell'ACE-inibitore prima di ciascuna desensibilizzazione.

Reazioni anafilattoidi durante LDL-afèresi

Raramente, pazienti in trattamento con ACE-inibitori durante afèresi di lipoproteine a bassa densità (LDL) con destran-solfato hanno manifestato reazioni anafilattoidi potenzialmente fatali. Tali reazioni sono state evitate con la sospensione temporanea dell'ACE-inibitore prima di ogni afèresi.

Tosse

Durante il trattamento con ACE-inibitori è stata riferita tosse. Comunemente la tosse si presenta come non produttiva, persistente e si risolve con l'interruzione della terapia. La tosse indotta dall'utilizzo di ACE-inibitori va tenuta presente come parte della diagnosi differenziale della tosse.

Chirurgia/anestesia

In pazienti sottoposti ad intervento di alta chirurgia o durante anestesia con agenti ipotensivi, l'Enalapril può inibire la formazione di angiotensina II in seguito a rilascio compensativo di renina. Se si dovesse verificare ipotensione che si ritenga dovuta a tale meccanismo, occorre intervenire con espansione di volume (vedere paragrafo 4.5).

Doppio blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

È dimostrato che l'uso concomitante di ACE-inibitori, bloccanti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e ridotta funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il doppio blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, bloccanti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere sezioni 4.5 e 5.1).

Se la terapia del doppio blocco è considerata assolutamente necessaria questo deve accadere sotto il controllo dello specialista e soggetto a frequente stretto monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione del sangue. Gli ACE-inibitori e i bloccanti dei recettori dell'angiotensina II non devono essere utilizzati contemporaneamente in pazienti affetti da nefropatia diabetica.

Gravidanza e allattamento

Gli ACE-inibitori non devono essere iniziati durante la gravidanza. A meno che la terapia continuativa con un ACE-inibitore non sia considerata essenziale, i pazienti che hanno pianificato una gravidanza dovrebbero adottare un trattamento antiipertensivo alternativo che abbia un profilo di sicurezza adatto all'utilizzo in gravidanza. Quando viene diagnosticata la gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se necessario, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Si sconsiglia l'uso di Enalapril durante l'allattamento.

Differenze etniche

Come con altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, Enalapril sembra essere meno efficace nell'abbassare la pressione sanguigna nei i pazienti neri rispetto ai non-neri, forse a causa di una maggiore prevalenza di condizioni di renina bassa nella popolazione nera ipertesa.

Idroclorotiazide

Compromissione renale

I diuretici tiazidici potrebbero non essere adatti ai pazienti con compromissione della funzionalità renale e sono inefficaci nei pazienti con insufficienza renale di grado da moderato a severo (clearance della creatinina al massimo pari a 30 ml/min) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4 - Compromissione della funzionalità renale; Enalapril maleato, Compromissione della funzionalità renale). Negli anziani, il valore soglia della clearance della creatinina deve essere modificato in funzione dell'età, del peso e del sesso del paziente.

L'ipovolemia, dovuta alla perdita di fluidi e di sodio indotta dai diuretici all'inizio del trattamento, provoca una riduzione della filtrazione glomerulare. Ciò può causare un aumento di urea e creatinina sierica. Questa forma di insufficienza renale transitoria non comporta alcuna conseguenza nei pazienti con funzionalità renale normale, ma può peggiorare un'insufficienza renale preesistente.

I tiazidici devono essere usati con cautela in caso di insufficienza renale di grado severo. Nei pazienti con nefropatia, i diuretici tiazidici potrebbero precipitare l'azotemia. Nei pazienti con insufficienza renale, potrebbero svilupparsi effetti cumulativi del farmaco. Se si manifesta una disfunzione renale progressiva, resa evidente da un aumento dell'azoto non proteico, si rende necessaria un'attenta rivalutazione della terapia, considerando la possibilità di interrompere la terapia a base di diuretici.

Compromissione epatica

Si deve usare cautela nell'impiego dei tiazidici in pazienti con compromissione epatica o malattia epatica progressiva, poiché alterazioni anche lievi dell'equilibrio idro-elettrolitico possono accelerare l'insorgere di encefalopatia epatica (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego, Enalapril maleato, Insufficienza epatica). In tal caso, il trattamento con il diuretico deve essere sospeso immediatamente.

Enalapril maleato/Idroclorotiazide 20 mg/12,5 mg non è di norma indicato in combinazione con sultopride (vedere paragrafo 4.5).

Effetti metabolici ed endocrini

La terapia con diuretici tiazidici può alterare la tolleranza al glucosio. Può essere richiesto un aggiustamento del dosaggio degli agenti antidiabetici, compresa l'insulina (vedere paragrafo 4.4 - Enalapril maleato, Pazienti diabetici).

Alla terapia con diuretici tiazidici è stato associato un aumento nel livello del colesterolo e dei trigliceridi; tuttavia, alla dose di 12,5 mg di Idroclorotiazide, viene riportato un effetto minimo o nullo. Inoltre, in alcuni studi clinici con 6 mg di

Idroclorotiazide, non sono stati riportati effetti clinicamente significativi su glucosio, colesterolo, trigliceridi, sodio, magnesio o potassio.

La deplezione salina e di volume provocata dai tiazidici riduce l'eliminazione urinaria di acido urico. In alcuni pazienti, la terapia con tiazidici, potrebbe accelerare l'insorgere di iperuricemia e/o la gotta. Tale effetto sull'iperuricemia sembra dipendere dalla dose e non è clinicamente significativo con dosi di Idroclorotiazide pari a 6 mg. Inoltre, Enalapril può aumentare l'acido urico e, di conseguenza, attenuare l'effetto iperuricemico di Idroclorotiazide.

Come avviene per tutti i pazienti trattati con diuretici, deve essere effettuata periodicamente la determinazione degli elettroliti sierici ad intervalli appropriati.

I tiazidici (compresa l'Idroclorotiazide) possono causare squilibrio dei fluidi o del bilancio elettrolitico (ipopotassiemia, iponatriemia ed alcalosi ipocloremica). Segnali di allarme di squilibrio idrico o elettrolitico sono xerostomia, sete, debolezza, letargia, sonnolenza, irrequietezza, dolore o crampi muscolari, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastrointestinali, quali nausea o vomito.

Anche se in seguito all'utilizzo di diuretici tiazidici potrebbe svilupparsi ipopotassiemia, la terapia concomitante con Enalapril può ridurre il rischio di ipopotassiemia diuretico-indotta. Il rischio di ipopotassiemia risulta maggiore nei pazienti con cirrosi epatica, in quelli che abbiano sperimentato diuresi attiva, in quelli che abbiano ricevuto un'inadeguata assunzione orale di elettroliti o in concomitante trattamento con corticosteroidi o ACTH (vedere paragrafo 4.5).

Iponatriemia potrebbe verificarsi in pazienti affetti da edema nei periodi caldi. Il deficit di cloruro è generalmente lieve e di solito non richiede trattamento.

Natriemia

I livelli di sodio devono essere valutati prima dell'inizio del trattamento e, successivamente, ad intervalli regolari. Tutte le terapie diuretiche possono provocare iponatriemia, con conseguenze potenzialmente gravi. Dal momento che l'abbassamento di natriemia può inizialmente presentarsi in forma asintomatica, è essenziale praticare un regolare monitoraggio da effettuarsi con ancora maggiore frequenza nelle popolazioni a rischio, quali pazienti anziani, deperiti e cirrotici (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

Potassiemia

Deplezione di potassio e ipopotassiemia costituiscono i principali rischi associati ai tiazidici ed ai relativi diuretici. È necessario prevenire l'ipopotassiemia (<3,5 mmol/l) in alcune popolazioni a rischio, come pazienti anziani e/o deperiti, in particolare quando sono sottoposti a terapia combinata, pazienti cirrotici con edema ed ascite, pazienti affetti da patologie coronariche, pazienti con insufficienza cardiaca. In questi casi, l'ipopotassiemia determina l'incremento della tossicità dei glicosidi della digitale e il rischio di aritmia.

Nei pazienti con prolungamento dell'intervallo QT, sia esso congenito o indotto da

farmaci, l'ipopotassiemia determina l'aumento del rischio di aritmie gravi, specialmente torsioni di punta potenzialmente fatali, soprattutto in pazienti affetti da bradicardia.

I livelli di potassio devono essere controllati regolarmente, a partire dalla prima settimana di trattamento.

I tiazidici potrebbero ridurre l'escrezione urinaria di calcio e provocare un'intermittente e leggera elevazione del calcio sierico in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio. Una marcata ipercalcemia potrebbe essere sintomo di iperparatiroidismo occulto. Prima di effettuare esami sulla funzionalità paratiroidea, occorre interrompere l'assunzione di diuretici tiazidici.

È stato dimostrato che i tiazidici aumentano l'escrezione urinaria di magnesio, che può provocare ipomagnesiemia.

Test anti-doping

L'idroclorotiazide contenuto in questo medicinale può produrre un risultato analitico positivo in un test anti-doping.

Ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità possono manifestarsi in pazienti che assumono tiazidici con storia o meno di allergia o asma bronchiale. È stata riportata la possibilità di una recrudescenza o di una attivazione di lupus eritematoso sistemico con l'uso di tiazidici.

Miopia acuta e glaucoma secondario ad angolo chiuso

Idroclorotiazide, un sulfamidico, è stato associato a una reazione idiosincratca con conseguente miopia transitoria acuta e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono l'insorgenza acuta di riduzione dell'acuità visiva o dolore oculare e si verificano in genere da poche ore a settimane dall'inizio del trattamento. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare alla perdita permanente della vista.

Il trattamento primario è interrompere la terapia con idroclorotiazide il più rapidamente possibile. Può essere necessario considerare un pronto trattamento medico o chirurgico se la pressione intraoculare rimane incontrollata. Storia di allergia ai sulfonamidici o alle penicilline possono essere compresi tra i fattori di rischio per lo sviluppo di glaucoma acuto ad angolo chiuso possono comprendere storia di sulfamidici o allergia alla penicillina.

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 assunta. L'effetto fotosensibilizzante di idroclorotiazide potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC.

I pazienti che assumono idroclorotiazide 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 idroclorotiazide nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Enalapril maleato/Idroclorotiazide

Altri agenti ipertensivi

L'uso concomitante di tali agenti può aumentare gli effetti ipotensivi di Enalapril e Idroclorotiazide. L'uso concomitante con nitroglicerina e altri nitrati, o altri vasodilatatori, può ridurre ulteriormente la pressione sanguigna.

Litio

Sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni di siero litico e della tossicità durante la somministrazione concomitante di litio con ACE-inibitori. L'uso concomitante dei diuretici tiazidici può aumentare ulteriormente i livelli di litio e aumentare il rischio di tossicità da litio con gli ACE-inibitori.

L'impiego di Enalapril e Idroclorotiazide Angelini con il litio è sconsigliato, ma se si rendesse necessaria tale combinazione, deve essere eseguito un attento monitoraggio dei livelli di litio sierico (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci anti-infiammatori non steroidei

La somministrazione cronica dei FANS può ridurre l'effetto antipertensivo di un ACE-inibitore oppure potrebbe diminuire gli effetti antiipertensivi, natriuretici e diuretici dei diuretici.

I FANS (compresi i COX-2 inibitori) e gli ACE-inibitori esercitano un effetto additivo sull'aumento del potassio sierico con la conseguente possibilità di un deterioramento della funzionalità renale. Tali effetti sono generalmente reversibili. Raramente si verifica insufficienza renale acuta, in particolare nei pazienti con funzionalità renale compromessa (come nel caso degli anziani o dei pazienti con deplezione del volume, compresi quelli sottoposti a terapia diuretica).

Enalapril maleato

Diuretici risparmiatori di potassio e supplementi di potassio

Gli ACE-inibitori riducono la perdita di potassio indotta dai diuretici. Diuretici risparmiatori di potassio (es. spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), supplementi di potassio o sostituti del sale contenenti potassio possono portare ad

un aumento significativo del potassio sierico. Qualora l'utilizzo combinato sia indicato a causa di ipopotassiemia manifesta, occorre prestare cautela e monitorare frequentemente il potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

Doppio blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) con ACE-inibitori, bloccanti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren.

Studi clinici hanno dimostrato che il doppio blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) con l'uso combinato di ACE-inibitori, bloccanti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren è associato ad una frequenza più alta di reazioni avverse come ipotensione, iperpotassiemia e ridotta funzionalità renale (compresa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo prodotto che agisce sul RAAS (vedere sezioni 4.3, 4.4 e 5.1).

Diuretici (tiazidici o diuretici dell'ansa)

Precedenti trattamenti con alte dosi di diuretici possono causare deplezione del volume e rischio di ipotensione all'inizio della terapia con Enalapril (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). L'effetto ipotensivo può essere ridotto con la sospensione del diuretico, con l'aumento del volume o dei sali, o iniziando la terapia con una dose più bassa di Enalapril.

Antidepressivi triciclici / Antipsicotici / Anestetici

L'uso concomitante di alcuni medicinali anestetici, antidepressivi triciclici ed antipsicotici con gli ACE-inibitori può provocare un ulteriore abbassamento della pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.4).

Simpaticomimetici

I farmaci simpaticomimetici possono ridurre gli effetti antiipertensivi degli ACE-inibitori.

Antidiabetici

Studi epidemiologici hanno dimostrato che la somministrazione contemporanea di ACE-inibitori con medicinali antidiabetici (insuline, ipoglicemizzanti orali) può aumentare l'effetto di abbassamento dei livelli di glucosio nel sangue con rischio di ipoglicemia. Questo fenomeno sembra accada con maggior probabilità durante le prime settimane di trattamento concomitante e nei pazienti con disfunzione renale (vedere paragrafo 4.8).

Alcol

L'alcol potenzia l'effetto ipotensivo degli ACE-inibitori.

Acido acetilsalicilico, trombolitici, betabloccanti

Enalapril può essere somministrato in associazione ad acido acetilsalicilico (a dosi cardiologiche), trombolitici e betabloccanti.

ORO

In pazienti in terapia con ACE-inibitori, incluso Enalapril, raramente sono state riportate reazioni nitritoidi (i sintomi comprendevano vampate, nausea, vomito e ipotensione) in seguito a somministrazione di oro iniettabile (sodio aurotiomalato).

Inibitori di mTOR (ad es., sirolimus, everolimus, temsirolimus)

I pazienti che assumono una terapia con inibitori di mTOR possono essere esposti a un maggiore rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

Cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo)

I pazienti che assumono cotrimossazolo concomitante (trimetoprim/sulfametossazolo) possono essere esposti a un maggiore rischio di iperkaliemia (vedere paragrafo 4.4).

Idroclorotiazide

Miorilassanti, non depolarizzanti

I tiazidici aumentano la risposta alla tubo curarina.

Alcool, barbiturici, antidepressivi e analgesici oppioidi:

Può verificarsi un potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

Farmaci antidiabetici (per via orale e insulina):

Il trattamento con un tiazide può alterare la tolleranza al glucosio. Può essere richiesto un aggiustamento del dosaggio del farmaco antidiabetico (vedere paragrafo 4.8). La metformina deve essere usata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta da una possibile insufficienza renale funzionale connessa all'Idroclorotiazide.

Resine colestiramina e colestipolo

La presenza di resine a scambio anionico interferisce con l'assorbimento dell'Idroclorotiazide. Singole dosi delle resine colestiramina o colestipolo legano l'Idroclorotiazide e ne riducono l'assorbimento dal tratto gastrointestinale fino all'85% ed al 43%, rispettivamente.

Medicinali influenzati da alterazioni del potassio sierico

Si raccomanda il monitoraggio periodico del potassio sierico e dell'ECG quando Enalapril/Idroclorotiazide è somministrato con medicinali influenzati da alterazioni del potassio sierico (es. glicosidi digitalici e antiaritmici) e con i seguenti medicinali che inducono torsione di punta (tachicardia ventricolare) (compresi alcuni antiaritmici), essendo l'ipopotassiemia un fattore predisponente alla torsione di punta (tachicardia ventricolare):

- Antiaritmici di Classe Ia (es. chinidina, idrochinidina, disopiramide, procainamide).
- Antiaritmici di Classe III (es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide).
- Alcuni antipsicotici (es. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo).

Altri (es. bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina IV, alofantrina, mizolastina, pentamidina, terfenadina, vincamina IV).

Glicosidi della digitale

L'ipopotassiemia può sensibilizzare o potenziare la risposta cardiaca agli effetti tossici indotti da digitale (es. aumento dell'irritabilità ventricolare).

Corticosteroidi, ACTH

Aumento della deplezione elettrolitica, soprattutto ipopotassiemia.

Diuretici kaliuretici (es. furosemide), carbenoxolone o abuso di lassativi

L'Idroclorotiazide può accentuare la perdita di potassio e/o magnesio.

Amine pressorie (es. noradrenalina)

L'effetto delle amine pressorie può essere diminuito ma non abbastanza da precluderne l'uso.

Agenti citotossici (es. ciclofosfamide, metotressato)

I tiazidici possono ridurre l'escrezione renale di medicinali citotossici e potenziare il loro effetto mielosoppressore.

Altri farmaci antiipertensivi

Effetto additivo

Medicinali utilizzati nel trattamento della gotta (probenecid, sulfipirazone e allopurinolo)

Può essere necessario un aggiustamento del dosaggio dei medicinali uricosurici poiché l'Idroclorotiazide può aumentare i livelli di acido urico sierico. Un aumento del dosaggio di probenecid o sulfipirazone può essere necessario. La somministrazione concomitante di un tiazidico può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

Agenti anticolinergici (es. atropina, biperiden)

Aumento della biodisponibilità ai diuretici simil tiazidici attraverso una diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento dello stomaco.

Salicilati

In caso di alti dosaggi di salicilati, l'Idroclorotiazide può aumentare l'effetto tossico dei salicilati sul sistema nervoso centrale.

Metildopa

Sono stati riportati casi isolati di anemia emolitica con l'uso concomitante di Idroclorotiazide e metildopa.

Ciclosporina

Il trattamento concomitante con ciclosporina può aumentare il rischio di iperuricemia e complicanze del genere della gotta.

Sali di calcio e vitamina D

I diuretici tiazidici possono aumentare i livelli di calcio sierico a causa di una diminuzione dell'escrezione. Se devono essere prescritti supplementi di calcio, i livelli di calcio sierico devono essere monitorati ed il dosaggio di calcio aggiustato di conseguenza.

Interazioni con i test di laboratorio

A causa dei loro effetti sul metabolismo del calcio, i tiazidi possono interferire con i test per la funzione paratiroidea (vedere paragrafo 4.4).

Carbamazepina

Rischio di iponatremia sintomatica. È necessario il monitoraggio clinico e biologico.

Mezzi di contrasto iodati:

In caso di disidratazione indotta da diuretici, esiste un aumentato rischio di insufficienza renale acuta, specialmente con alte dosi di prodotto iodato. I pazienti devono essere reidratati prima della somministrazione.

Amfotericina B (per via parenterale)

L'Idroclorotiazide può aumentare lo squilibrio elettrolitico, in particolare l'ipopotassiemia.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

ACE-inibitori:

Gli ACE-inibitori non devono essere utilizzati durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di ACE-inibitori è controindicato durante il 2° e il 3° trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Le prove epidemiologiche relative al rischio di teratogenicità dopo l'esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non sono conclusive; tuttavia non si può escludere un lieve aumento di rischio. A meno che la terapia continuativa con un ACE-inibitore non sia considerata essenziale, i pazienti che hanno pianificato una gravidanza devono passare a un trattamento antiipertensivo alternativo, che abbia un profilo di sicurezza adatto all'uso in gravidanza. Quando viene diagnosticata la gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori deve essere interrotto immediatamente e si deve iniziare una terapia alternativa, se appropriato.

È noto che l'esposizione terapeutica agli ACE-inibitori durante il 2° e il 3° trimestre comporta nella specie umana tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidroamniosi, rallentamento dell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia). (Vedere paragrafo 5.3). Nel caso si sia verificata esposizione agli ACE-inibitori a partire dal 2° trimestre di gravidanza, si raccomanda un monitoraggio ecografico dei reni e del cranio. I neonati le cui madri hanno assunto ACE-inibitori devono essere osservati attentamente per verificare l'eventuale presenza di ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Idroclorotiazide

Esiste una esperienza limitata con Idroclorotiazide durante la gravidanza, soprattutto durante il primo trimestre. Gli studi su animali sono insufficienti. L'Idroclorotiazide attraversa la placenta. Sulla base del meccanismo d'azione farmacologico di Idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e terzo trimestre può compromettere la perfusione feto-placentare e può causare effetti fetali e neonatali come ittero, disturbi dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

Idroclorotiazide non deve essere usata per edema gestazionale, ipertensione gestazionale o preeclampsia, a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare, in assenza di effetti benefici sul decorso della malattia.

Idroclorotiazide non deve essere utilizzata per l'ipertensione essenziale nelle donne in gravidanza eccetto che nei rari casi in cui non possa essere utilizzato nessun altro trattamento.

Allattamento

Enalapril:

Limitati dati di farmacocinetica indicano concentrazioni molto basse nel latte materno (vedere paragrafo 5.2). Anche se tali concentrazioni appaiono clinicamente irrilevanti, l'uso di Enalapril maleato/Idroclorotiazide 20 mg/12,5mg durante l'allattamento non è raccomandato per i prematuri e durante le prime settimane dopo il parto per il rischio ipotetico di effetti cardiovascolari e renali e perché non esiste sufficiente esperienza clinica. Nel caso di un neonato più grande, l'uso di Enalapril maleato/Idroclorotiazide in una donna che allatta può essere preso in considerazione se il trattamento è necessario per la madre e il bambino viene controllato per qualsiasi effetto avverso.

Idroclorotiazide:

Idroclorotiazide viene escreta in piccole quantità nel latte materno. La somministrazione di dosaggi elevati di tiazidici durante il periodo di allattamento può inibire la produzione di latte. L'uso di Enalapril maleato/Idroclorotiazide 20 mg/12,5 mg durante l'allattamento è sconsigliato. In caso di uso di Enalapril maleato/Idroclorotiazide 20 mg/12,5 mg durante l'allattamento, la dose deve essere tenuta più bassa possibile.

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

Durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari occorre prendere in considerazione la possibilità di vertigini o affaticamento occasionali (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati riportati con Enalapril/Idroclorotiazide, Enalapril da solo o Idroclorotiazide da solo sia negli studi clinici sia dopo la commercializzazione del farmaco, includono:

| | |
|--------------|--|
| Molto comune | ($\geq 1/10$) |
| Comune | ($\geq 1/100$ fino a $<1/10$) |
| Non comune | ($\geq 1/1.000$ fino a $<1/100$) |
| Rari | ($\geq 1/10.000$ fino a $<1/1.000$) |
| Molto rari | ($<1/10.000$) |
| Non nota | (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) |

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

Non nota: cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

Patologie del sistema emolinfopoietico:

non comuni: anemia (inclusa aplastica ed emolitica)

rari: neutropenia, emoglobina ridotta, ematocrito ridotto, trombocitopenia, agranulocitosi, depressione midollare, leucopenia, pancitopenia, linfadenopatia, malattie autoimmuni.

Patologie endocrine:

non note: sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH).

Patologie del metabolismo e della nutrizione:

comuni: ipokaliemia, aumento del colesterolo, aumento dei trigliceridi, iperuricemia

non comuni: ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4), ipomagnesemia, gotta

rare: iperglicemia

molto rare: ipercalcemia (vedere paragrafo 4.4)

Patologie del sistema nervoso:

comuni: cefalea, depressione, sincope, alterazione del gusto

non comuni: confusione, sonnolenza, insonnia, nervosismo, parestesia, vertigini, diminuzione della libido.

rare: disturbi nell'attività onirica, disturbi del sonno, paresi (a causa di ipokaliemia).

Patologie dell'occhio:

molto comuni: visione offuscata

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

non comuni: tinnito

Patologie cardiache e vascolari:

molto comuni: capogiri

comuni: ipotensione, ipotensione ortostatica, disturbi del ritmo, angina pectoris, tachicardia

non comuni: vampate di calore, palpitazioni, infarto del miocardio o accidente cerebrovascolare, possibilmente conseguenti a eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)

rare: sindrome di Raynaud.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

molto comuni: tosse

comuni: dispnea

non comuni: rinorrea, mal di gola e raucedine, broncospasmo/asma

rare: infiltrazioni polmonari, difficoltà respiratoria (inclusi polmonite ed edema polmonare), rinite, alveolite allergica/polmonite eosinofila

Patologie gastrointestinali:

molto comuni: nausea.

comuni: diarrea, dolori addominali

non comuni: ileo, pancreatite, vomito, dispepsia, stipsi, anoressia, irritazione gastrica, secchezza delle fauci, ulcera peptica, flatulenza

rare: stomatite/ulcere aftose, glossite.

molto rari: angioedema intestinale

Patologie epatobiliari:

rare: insufficienza epatica, necrosi epatica (può essere fatale), epatite (epatocellulare o colestatica), ittero, colecistite (in particolare in pazienti con colelitiasi preesistente).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

comuni: eruzione cutanea (esantema), ipersensibilità/angioedema, angioedema del volto, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe (vedere paragrafo 4.4).

non comuni: diaforesi, prurito, orticaria, alopecia

rare: eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa, necrolisi epidermica tossica, porpora, lupus cutaneo eritematoso, eritrodermia, pemfigo.

È stata riferita una sintomatologia complessa che può includere tutti o alcuni dei seguenti sintomi: febbre, sierosite, vasculite, mialgia/miosite, artralgia/artrite, ANA positivo, VES elevata, eosinofilia e leucocitosi. Possono manifestarsi rash, fotosensibilità o altri sintomi dermatologici.

Disturbi muscoloscheletrici del tessuto connettivo e delle ossa:

comuni: crampi muscolari.

non comuni: artralgia

Patologie renali e dell'apparato urinario:

non comuni: disfunzione renale, insufficienza renale, proteinuria

rare: oliguria, nefrite interstiziale

Patologie del sistema riproduttivo e della mammella:

non comuni: impotenza

rare: ginecomastia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

molto comuni: astenia.

comuni: dolore toracico, affaticamento.

non comuni: malessere, febbre

Esami diagnostici:

comuni: iperkaliemia, aumento della creatinina sierica

non comuni: incremento della percentuale di urea ematica, iponatremia

rari: aumento degli enzimi epatici e della bilirubina sierica.

ASSOCIATI A IDROCLOROTIAZIDE

Effetti indesiderati non citati sopra

Infezioni e infestazioni:

sialoadenite

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

glicosuria

Patologie del sistema nervoso:

riduzione dell'appetito, lievi capogiri

Patologie dell'occhio:

Xantopsia

* osservato solo con dosi di 12,5 mg e 25 mg di idroclorotiazide.

† La frequenza dei crampi muscolari si riferisce comunemente a dosi di idroclorotiazide di 12,5 mg e 25 mg, mentre la frequenza dell'evento è rara per le dosi di 6 mg di idroclorotiazide.

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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche relative al trattamento di sovradosaggio di Enalapril e Idroclorotiazide Angelini .. I sintomi di sovradosaggio sono: ipotensione grave, shock, torpore, bradicardia, disturbi elettrolitici e insufficienza renale. Il trattamento è sintomatico e di supporto. La terapia con Enalapril e Idroclorotiazide Angelini . va sospesa ed il paziente va monitorato attentamente. Le misure raccomandate includono l'induzione del vomito, la somministrazione di carbone attivo e di un lassativo nel caso in cui sia trascorso poco tempo dall'assunzione. Qualsiasi forma di disidratazione, squilibrio elettrolitico e ipotensione deve essere trattata in modo appropriato.

Enalapril maleato

Il più evidente sintomo di sovradosaggio di Enalapril maleato riportato fino ad oggi è ipotensione accentuata che si verifica in connessione con l'inibizione del sistema renina-angiotensina circa sei ore dopo l'assunzione delle compresse, allo stesso modo di uno stato di torpore. Sintomi da ricollegarsi a sovradosaggio di ACE-inibitori possono includere shock circolatorio, squilibrio elettrolitico, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, vertigini, ansia e tosse. Dopo assunzione di 300 e 440 mg di Enalapril, rispettivamente, le concentrazioni sieriche di quest'ultimo sono risultate 100 e 200 volte più elevate di quelle solitamente osservate alle dosi terapeutiche.

Il trattamento indicato in caso di sovradosaggio consiste nella somministrazione di soluzione di sodio cloruro per infusione endovenosa. In caso di ipotensione il paziente deve essere collocato in posizione da shock. Va considerato il trattamento con infusione di angiotensina II e/o catecolamine per via endovenosa, se disponibile. Nel caso in cui sia trascorso poco tempo dall'ingestione, vanno adottate misure per eliminare Enalapril maleato (es. emesi, lavanda gastrica, somministrazione di adsorbenti e solfato di sodio). Enalaprilato può essere rimosso dal circolo generale con emodialisi (vedere paragrafo 4.4). In caso di bradicardia resistente alla terapia va considerato anche l'utilizzo di un pacemaker. Parametri vitali, elettroliti sierici e concentrazioni della creatinina devono essere posti sotto costante monitoraggio.

Idroclorotiazide

I segni e i sintomi più comuni osservati sono quelli provocati dalla deplezione elettrolitica (ipopotassiemia, ipocloremia, iponatriemia) e dalla disidratazione risultante dall'eccessiva diuresi.

Oltre alla prevista diuresi, il sovradosaggio da tiazidici può provocare vari gradi di letargia che può evolvere in coma entro poche ore, con depressione minima delle funzioni respiratorie e cardiovascolari e senza evidenza di alterazioni degli elettroliti sierici e di disidratazione. Il meccanismo di depressione del SNC da tiazidici non è noto.

Sono stati riportati irritazione gastrointestinale nonché aumento di azoto ureico nel sangue (BUN) e, specie nei pazienti con compromissione della funzionalità renale, si possono verificare alterazioni degli elettroliti sierici

Dal punto di vista clinico possono verificarsi nausea, vomito, ipotensione, crampi, vertigini, sonnolenza, stato confusionale, poliuria od oliguria anche fino all'anuria (attraverso l'ipovolemia).

Se è stata somministrata anche digitale, l'ipopotassiemia può accentuare le aritmie cardiache.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica:, ACE inibitori, combinazioni. ACE-inibitori e diuretici.
Codice ATC: C09B A02.

Meccanismo farmacologico di azione

ASSOCIATO A ENALAPRIL

L'Enalapril maleato è il sale maleato di Enalapril, un derivato di due aminoacidi, la L-alanina e la L-prolina. L'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) è una peptidil dipeptidasi che catalizza la conversione dell'angiotensina I nella sostanza ad azione pressoria, angiotensina II. Dopo l'assorbimento, l'Enalapril viene idrolizzato ad enalaprilato che inibisce l'ACE. L'inibizione dell'ACE dà luogo ad una diminuzione dei livelli plasmatici dell'angiotensina II, che porta ad un aumento dell'attività reninica plasmatica (dovuto alla rimozione del feedback negativo esercitato sul rilascio della renina) e ad una diminuzione della secrezione di aldosterone.

L'ACE è identico alla kininasi II. Quindi l'Enalapril può bloccare anche la degradazione della bradichinina, un potente peptide vasodilatatore. Il ruolo esercitato da questa azione sugli effetti terapeutici di Enalapril deve tuttavia essere ancora chiarito.

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

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

Questi studi non hanno dimostrato effetti benefici significativi sui risultati renali e/o cardiovascolari e la mortalità, mentre è stata osservato un aumentato rischio di iperpotassiemia, insufficienza renale acuta e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Date le loro proprietà farmacodinamiche simili questi risultati sono anche rilevanti per gli altri ACE-inibitori e i bloccanti del recettore dell'angiotensina II. ACE-inibitori e i bloccanti del recettore dell'angiotensina II non devono essere pertanto utilizzati contemporaneamente nei pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio condotto per testare il beneficio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard con ACE-inibitori o bloccanti del recettore

dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, problemi cardiovascolari o entrambi. Questo studio è stato terminato prima a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e infarto 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 più frequentemente riportati nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

ASSOCIATO A IDROCLOROTIAZIDE

L'Idroclorotiazide è un diuretico tiazidico che provoca l'escrezione dei liquidi e l'abbassamento della pressione sanguigna mediante l'inibizione delle sostanze che aumentano il riassorbimento del sodio nel segmento corticale diluente dei tubuli renali.

L'Idroclorotiazide aumenta l'escrezione di sodio e cloro nelle urine e, in misura minore, l'escrezione di potassio e magnesio, aumentando così la diuresi ed esercitando un effetto antiipertensivo.

Caratteristiche della terapia antiipertensiva

Enalapril

Sebbene il meccanismo attraverso il quale l'Enalapril abbassa la pressione sanguigna sembra essere, principalmente, la soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, l'Enalapril possiede efficacia antiipertensiva anche nei pazienti con ipertensione a bassa renina.

La somministrazione di Enalapril a pazienti ipertesi comporta una riduzione della pressione sanguigna sia in posizione supina che in posizione eretta, senza incrementi significativi della frequenza cardiaca.

L'ipotensione ortostatica sintomatica è infrequente. In alcuni pazienti, il raggiungimento della riduzione ottimale della pressione sanguigna potrebbe richiedere diverse settimane di terapia. Una brusca interruzione dell'assunzione di Enalapril non è stata associata ad un rapido innalzamento della pressione sanguigna.

L'efficace inibizione dell'attività dell'ACE solitamente interviene 2-4 ore dopo assunzione orale di una dose singola di Enalapril. L'inizio dell'attività antiipertensiva è stato solitamente osservato ad un'ora, con il picco di riduzione della pressione sanguigna raggiunto dalle 4 alle 6 ore dopo la somministrazione. La durata dell'effetto è legata alla dose. Tuttavia, alle dosi raccomandate, gli effetti antiipertensivi ed emodinamici hanno mostrato di mantenersi per almeno 24 ore.

In studi emodinamici in pazienti affetti da ipertensione essenziale, l'abbassamento della pressione sanguigna è stato accompagnato da una riduzione della resistenza arteriosa periferica, con un incremento della gittata cardiaca e nessuna o minime modifiche nella frequenza cardiaca. Dopo la somministrazione di Enalapril si è manifestato un incremento del flusso ematico renale; il tasso di filtrazione glomerulare è rimasto invariato. Non è stata riscontrata alcuna evidenza di ritenzione idrica o salina. Tuttavia, in pazienti il cui tasso di filtrazione glomerulare, prima del trattamento, risultava basso, tale tasso di norma è aumentato.

Nel corso di studi clinici a breve termine su pazienti diabetici e non, con malattia renale, dopo la somministrazione di Enalapril sono state osservate diminuzioni dell'albuminuria ed escrezione urinaria di IgG e di proteina urinaria totale.

Se somministrato in concomitanza a diuretici tiazidici, gli effetti ipotensivi di Enalapril sono quanto meno additivi. Enalapril può ridurre l'ipopotassiemia indotta da tiazidici o evitarne l'insorgere.

Idroclorotiazide

Il tempo di insorgenza dell'attività diuretica è di circa 2 ore. L'attività diuretica raggiunge il picco dopo 4 ore e si mantiene da 6 a 12 ore.

Oltre una certa dose, in termini di effetto terapeutico, i diuretici tiazidici raggiungono un limite mentre le reazioni avverse continuano ad aumentare. Quando il trattamento è inefficace, l'aumento della dose oltre le dosi raccomandate non solo non è di alcuna utilità ma spesso dà luogo a reazioni avverse.

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra idroclorotiazide 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 idroclorotiazide (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 a idroclorotiazide: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63 067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (risk-set sampling). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~25 000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100 000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

ASSOCIATE ALLA COMBINAZIONE

Nel corso di studi clinici, la somministrazione concomitante di Enalapril e Idroclorotiazide ha ridotto la pressione arteriosa in modo più significativo rispetto a ciascuna delle due sostanze in monoterapia.

La somministrazione di Enalapril inibisce il sistema renina-angiotensina-aldosterone e tende a ridurre il potassio indotto dall'Idroclorotiazide.

L'associazione di un ACE-inibitore con un diuretico tiazidico produce un effetto sinergico e riduce inoltre il rischio di ipopotassiemia provocato dal diuretico in monoterapia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La co-somministrazione di Enalapril e Idroclorotiazide a varie dosi produce effetti minimi o nulli sulla biodisponibilità di queste due sostanze.

ASSOCIATE A ENALAPRIL

Assorbimento

L'Enalapril per via orale viene assorbito rapidamente con il raggiungimento delle concentrazioni sieriche massime entro un'ora. Sulla base del recupero urinario, la portata dell'assorbimento dell'Enalapril da Enalapril maleato per via orale è del 60% circa. L'assorbimento di Enalapril per via orale non viene influenzato dalla presenza di cibo nel tratto gastrointestinale.

Distribuzione

A seguito dell'assorbimento, l'Enalapril per via orale viene rapidamente e ampiamente idrolizzato ad enalaprilato, un potente ACE-inibitore. La massima concentrazione sierica di enalaprilato si raggiunge dopo 3-4 ore dalla somministrazione di una dose orale di Enalapril maleato. L'emivita effettiva per l'accumulo di Enalapril a seguito di dosi multiple di enalaprilato si raggiunge dopo 4 giorni di trattamento.

Nell'intervallo di concentrazioni terapeuticamente rilevanti, l'Enalapril legato alle proteine plasmatiche umane non supera il 60%.

Allattamento

Dopo dose singola di 20 mg somministrata per via orale in cinque puerpere, al picco, il livello di Enalapril nel latte materno è risultato in media pari a 1.7µg/L (da 0,54 a 5,9 µg/L) nel periodo compreso tra le 4 e le 6 ore successive alla somministrazione. Al picco, il livello medio di Enalapril è stato di 1.7µg/L (da 1,2 a 2,3µg/L); i picchi sono stati raggiunti in vari momenti nell'arco delle 24 ore. In base ai dati relativi al livello di picco nel latte materno, si è stimato che l'assorbimento massimo di un bambino allattato esclusivamente al seno sarebbe pari allo 0,16% ca. del dosaggio materno in base al peso. In una donna che aveva assunto 10 mg/die di Enalapril *pro die* per 11 mesi, i livelli di Enalapril riscontrati al picco nel latte sono stati di 2 µg/L a 4 ore dall'assunzione ed i livelli massimi di Enalapril pari a 0,75 µg/L a 9 ore ca. dall'assunzione. Il quantitativo totale di Enalapril ed enalaprilato rilevato nel latte nell'arco delle 24 ore è risultato pari a 1,44µg/L e 0,63 µg/L di latte, rispettivamente. I livelli di enalaprilato nel latte non erano rilevabili (<0,2µg/L) a 4 ore dall'assunzione di una dose singola di Enalapril 5 mg in una madre ed Enalapril 10 mg in due madri; i livelli di Enalapril non sono stati determinati.

Biotrasformazione

Eccetto che per la conversione in enalaprilato, non vi sono prove di un significativo metabolismo dell'Enalapril.

Eliminazione

L'enalaprilato è escreto principalmente attraverso i reni. I componenti principali che si rinvencono nelle urine sono l'enalaprilato (circa il 40% della dose) ed Enalapril in forma immodificata (20% circa).

Insufficienza renale

L'esposizione a Enalapril ed enalaprilato aumenta nei pazienti con insufficienza renale. Dopo somministrazione di 5 mg una volta al giorno, in pazienti con

insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina: 40-60 ml/min) l'AUC di enalaprilato allo stato stazionario era approssimativamente di due volte maggiore che non nei pazienti con funzionalità renale normale. In caso di insufficienza renale grave (clearance della creatinina ≤ 30 ml/min), l'AUC aumentava di circa 8 volte. A questo livello di insufficienza renale l'emivita effettiva dell'enalaprilato a seguito di dosi multiple di Enalapril maleato viene prolungata e il tempo necessario a raggiungere lo stato stazionario viene ritardato (vedere paragrafo 4.2 - Insufficienza renale).

L'enalaprilato può essere eliminato dalla circolazione generale per mezzo di emodialisi. La clearance di dialisi è di 62 ml/min.

ASSOCIATE A IDROCLOROTIAZIDE

Assorbimento

L'assorbimento per via orale di Idroclorotiazide è relativamente rapido.

La biodisponibilità dell'Idroclorotiazide varia tra il 60 e l'80%. Il tempo di concentrazione plasmatica di picco (t_{ma}) varia tra 1,5 e 5 ore, con una media di circa 4 ore.

Distribuzione

Il legame con le proteine è di circa il 40%.

L'emivita plasmatica media in pazienti a digiuno varia tra le 5 e le 15 ore.

Eliminazione

L'Idroclorotiazide è eliminata rapidamente attraverso i reni e viene escreta in forma immutata (>95%) nelle urine. Almeno il 61% della dose orale è escreta in forma immutata entro 24 ore.

Nei pazienti affetti da insufficienza renale e cardiaca, così come negli anziani, la clearance renale di Idroclorotiazide è ridotta, mentre l'emivita di eliminazione aumenta. I pazienti anziani mostrano inoltre un aumento del picco delle concentrazioni plasmatiche.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati preclinici provenienti da studi convenzionali sulla sicurezza farmacologica, sulla tossicità a dosi ripetute, sulla genotossicità e sulla cancerogenesi non hanno rilevato rischi specifici per l'uomo.

Studi condotti sulla tossicità riproduttiva suggeriscono che l'Enalapril non incide sulla fertilità e sulla capacità riproduttiva dei ratti e che non è teratogenico. In uno studio nell'ambito del quale a femmine di ratto sono state somministrate dosi del prodotto prima dell'accoppiamento, si è evidenziato un aumento dell'incidenza delle morti di cuccioli durante l'allattamento.

E' stato dimostrato che il composto attraversa la placenta e viene escreto nel latte.

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 terzo trimestre.

L'Idroclorotiazide attraversa la placenta, ma non la barriera ematoencefalica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Calcio fosfato dibasico diidrato
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Amido di mais
Idrogenocarbonato di sodio
Talco

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono confezionate in blister di OPA-Al-PVC/Al, a loro volta contenuti in una confezione di cartone.

Dimensione delle confezioni: 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 50x1, 60, 84, 90, 98 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Eventuali quantità di prodotto inutilizzato o materiali di scarto devono essere eliminati nel rispetto delle vigenti normative locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco - A.C.R.A.F. S.p.A. - Viale Amelia, 70 -
00181 Roma

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

038425017 - "20 mg/12.5 mg Compresse" 10 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
038425029 - "20 mg/12.5 mg Compresse" 14 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
038425031 - "20 mg/12.5 mg Compresse" 20 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
038425043 - "20 mg/12.5 mg Compresse" 28 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
038425056 - "20 mg/12.5 mg Compresse" 30 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
038425068- "20 mg/12.5 mg Compresse" 49 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
038425070- "20 mg/12.5 mg Compresse" 50 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
038425082 - "20 mg/12.5 mg Compresse" 50x1 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
038425094- "20 mg/12.5 mg Compresse" 60 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
038425106 - "20 mg/12.5 mg Compresse" 84 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
038425118- "20 mg/12.5 mg Compresse" 90 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
038425120 - "20 mg/12.5 mg Compresse" 98 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
038425132- "20 mg/12.5 mg Compresse" 100 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data Di prima autorizzazione: Novembre 2008

Data dell'ultimo Rinnovo AIC: 31 Maggio 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO