

Foglio illustrativo

ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE 20 mg + 12,5 mg compresse

Enalapril + idroclorotiazide

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FIDIA è un antipertensivo, associazione di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (enalapril maleato) e un diuretico (idroclorotiazide).

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Trattamento dell'ipertensione in pazienti per i quali è indicata l'associazione terapeutica.

CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità all'enalapril maleato, all'idroclorotiazide o ad uno qualsiasi degli eccipienti di ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FIDIA.

Anuria.

Grave insufficienza epatica.

Danno renale grave (clearance della creatinina ≤ 30 ml/min).

Iposodiemia refrattaria.

Ipercalcemia.

Iperuricemia sintomatica.

Storia di edema angioneurotico correlabile ad un precedente trattamento con ACE-inibitori

Angioedema ereditario o idiopatico

Ipersensibilità ad altri farmaci sulfamidico-derivati.

Stenosi delle arterie renali.

Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere AVVERTENZE SPECIALI).

L'uso concomitante di ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FIDIA con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafo "INTERAZIONI")

PRECAUZIONI PER L'USO

Enalapril maleato - Idroclorotiazide

Ipotensione e squilibrio idroelettrolitico

Raramente è stata riscontrata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata. Nei pazienti ipertesi in terapia con ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FIDIA, l'ipotensione sintomatica è più probabile che si verifichi se il paziente è volume depleto, ad esempio attraverso terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito (vedere INTERAZIONI e EFFETTI INDESIDERATI). In tali pazienti, deve essere effettuata una determinazione periodica degli elettroliti sierici ad intervalli appropriati. Particolare attenzione deve essere rivolta ai pazienti con cardiopatia ischemica o con malattia cerebrovascolare, in cui un'eccessiva caduta pressoria potrebbe determinare infarto miocardico o un accidente cerebrovascolare. In pazienti ipertesi con insufficienza cardiaca, con o senza insufficienza renale associata, è stata osservata ipotensione sintomatica.

Ciò è più probabile che accada in quei pazienti con gradi più severi di insufficienza cardiaca, come rispecchiato dall'uso di alte dosi di diuretici dell'ansa, dall'iponatremia o dalla compromissione renale funzionale. In questi pazienti, la terapia deve essere iniziata sotto controllo medico ed i pazienti debbono essere seguiti attentamente ogni volta che la dose di Enalapril e/o del diuretico viene aggiustata.

Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, essere sottoposto ad infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Una transitoria risposta ipotensiva non è una controindicazione ad ulteriori dosi, che di solito possono essere somministrate senza difficoltà una volta che la pressione arteriosa è risalita dopo l'espansione della volemia.

Il trattamento con Enalapril può dar luogo, in alcuni pazienti affetti da insufficienza cardiaca con pressione arteriosa normale o bassa, ad un ulteriore abbassamento pressorio. Tale effetto è previsto ed in genere non è necessario sospendere il trattamento. Se l'ipotensione diventa sintomatica, si rende necessaria una riduzione del dosaggio e/o l'interruzione del diuretico di Enalapril

Compromissione della funzione renale

ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FIDIA non deve essere somministrato ai pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina < 80 ml/min. e > 30 ml/min.) fino a che la titolazione di enalapril non ne abbia dimostrato la necessità per la dose presente in questa formulazione (vedere DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE).

Alcuni pazienti ipertesi senza alcuna apparente patologia renale preesistente hanno sviluppato aumenti dell'urea ematica e della creatinina quando l'enalapril è stato somministrato in concomitanza ad un diuretico (vedere AVVERTENZE SPECIALI, Enalapril maleato, Compromissione della funzione renale; Idroclorotiazide, Compromissione della funzione renale). Se questo avviene, la terapia con ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FIDIA deve essere sospesa. Questa situazione dovrebbe fare considerare la possibilità di una preesistente stenosi dell'arteria renale (vedere AVVERTENZE SPECIALI, Enalapril maleato, Ipertensione renovascolare).

Iperkaliemia La combinazione di enalapril e basse dosi di diuretico non può escludere la possibilità che si verifichi una iperkaliemia (vedere AVVERTENZE SPECIALI, Enalapril maleato, Iperkaliemia).

Litio Generalmente l'associazione di litio con enalapril ed agenti diuretici non è raccomandata (vedere INTERAZIONI).

Lattosio ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FIDIA contiene meno di 200 mg di lattosio per compressa. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Enalapril maleato

Duplica 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 paragrafo Interazioni).

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.

Stenosi aortica /cardiomiopatia ipertrofica

Come tutti i vasodilatatori, gli ACE-inibitori devono essere usati con cautela in pazienti con ostruzione a livello valvolare e del tratto di deflusso del ventricolo sinistro e deve essere evitato in caso di shock cardiogeno ed ostruzione emodinamicamente significativa.

Compromissione della funzione renale

L'insufficienza renale è stata riportata in associazione con l'enalapril e si è verificata principalmente in pazienti con insufficienza cardiaca grave e patologia renale di base, inclusa la stenosi dell'arteria renale. Se riconosciuta precocemente ed adeguatamente trattata, l'insufficienza renale associata alla terapia con enalapril è generalmente reversibile (vedere DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE e AVVERTENZE SPECIALI, Enalapril maleato - idroclorotiazide, Compromissione della funzione renale; Idroclorotiazide, Compromissione della funzione renale).

Ipertensione renovascolare

In pazienti affetti da stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria dell'unico rene funzionante trattati con ACE-inibitori c'è un rischio aumentato di ipotensione ed insufficienza renale. La perdita di funzione renale può avere luogo anche con lievi alterazioni della creatinina sierica. In questi pazienti la terapia deve essere iniziata sotto attenta sorveglianza medica e monitoraggio della funzione renale.

Trapianto di Rene

Non vi è esperienza clinica riguardante la somministrazione di enalapril in pazienti con trapianto di rene recente. Il trattamento con enalapril non è pertanto raccomandato.

Pazienti in emodialisi

L'uso di enalapril non è indicato in pazienti che richiedono dialisi per insufficienza renale. Sono state segnalate reazioni anafilattoidi in pazienti dializzati con membrane ad alto flusso (ad es. AN 69®) e trattati allo stesso tempo con un ACE-inibitore. Per tali pazienti si deve prendere in considerazione l'uso di un diverso tipo di membrana dialitica o una classe differente di agenti antiipertensivi.

Insufficienza epatica Raramente gli ACE-inibitori sono stati associati con una sindrome che inizia con ittero colestatico o epatite e progredisce fino a necrosi epatica fulminante e (talvolta) decesso. Il meccanismo di tale sindrome non è noto. I pazienti che assumono ACE-inibitori e sviluppano ittero o marcati aumenti degli enzimi epatici devono interrompere l'ACE-inibitore ed essere

sottoposti ad adeguato follow-up medico (vedere AVVERTENZE SPECIALI, Idroclorotiazide, Malattia Epatica).

Neutropenia/agranulocitosi

In pazienti trattati con ACE-inibitori sono state segnalate neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia ed anemia. Nei pazienti con funzione renale normale e privi di altri fattori di complicazione, la neutropenia si verifica raramente. L'enalapril deve essere utilizzato con estrema cautela in pazienti con patologie del collagene a livello vascolare, terapia immunosoppressiva, trattamenti con allopurinolo o procainamide o una associazione di questi fattori di complicazione, specie se vi è una preesistente compromissione della funzione renale.

Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni serie che in alcuni casi non hanno risposto alla terapia antibiotica intensiva. In caso di utilizzazione di enalapril in questi pazienti si consiglia il monitoraggio periodico della conta leucocitaria ed i pazienti devono essere istruiti a riportare qualsiasi segno di infezione.

Iperkaliemia

In alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso enalapril, sono stati osservati aumenti del potassio sierico. I fattori di rischio per lo sviluppo di iperkaliemia includono insufficienza renale, peggioramento della funzione renale, età (> di 70 anni), diabete mellito, eventi intercorrenti in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica e uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (es. spironolactone, eplerenone, triamterene, o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio; od assunzione di altri farmaci associati con aumenti di potassio sierico (es. eparina). Soprattutto in pazienti con funzione renale compromessa, l'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, o sostituti del sale contenenti potassio può portare ad un significativo aumento del potassio sierico.

L'iperkaliemia può causare gravi aritmie, talvolta fatali. Qualora si ritenga adeguato l'uso concomitante di enalapril con uno qualsiasi dei farmaci suddetti, essi devono essere usati con cautela e sotto monitoraggio frequente del potassio sierico (vedere Precauzioni per l'uso, Enalapril maleato - Idroclorotiazide, Iperkaliemia; Idroclorotiazide, Effetti metabolici ed endocrini e Interazioni).

Pazienti diabetici

I pazienti diabetici trattati con antidiabetici orali o insulina, che iniziano un trattamento con un ACE-inibitore, devono essere avvertiti di controllare attentamente se si verifica ipoglicemia specialmente durante il primo mese di uso combinato (vedere Precauzioni per l'uso, Idroclorotiazide, Effetti metabolici ed endocrini e Interazioni).

Ipersensibilità/edema angioneurotico

Edema angioneurotico del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe è stato segnalato in pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, incluso enalapril maleato.

Questo può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. In tali casi, ENALAPRIL e IDROCLOROTIAZIDE FIDIA deve essere prontamente sospeso e si deve istituire un appropriato monitoraggio per assicurarsi della completa regressione dei sintomi prima di dimettere il paziente.

Anche nei casi in cui si manifesta solo edema a carico della lingua, senza sofferenza respiratoria, i pazienti possono richiedere una osservazione prolungata poiché il trattamento con corticosteroidi ed antistaminici può non essere sufficiente. Molto raramente sono stati segnalati casi di decesso dovuti ad angioedema associato ad edema laringeo o edema della lingua. È probabile che i pazienti con coinvolgimento della lingua, della glottide o del laringeo vadano incontro ad ostruzione delle vie aeree, specialmente in caso di anamnesi positiva per chirurgia delle vie aeree. Qualora siano interessate lingua, glottide o laringe, ed è probabile che si verifichi un'ostruzione delle vie aeree, deve essere prontamente somministrata una appropriata terapia come adrenalina 1:1000 sottocute (da 0,3 a 0,5 ml) e/o deve essere assicurato il mantenimento della pervietà delle vie aeree.

È stato segnalato che i pazienti di razza nera che ricevono ACE-inibitori, hanno una più alta incidenza di angioedema rispetto a quelli di razza bianca. Comunque, in generale sembra che i pazienti di razza nera abbiano un aumentato rischio di comparsa di angioedema.

Pazienti con anamnesi di angioedema non correlato alla terapia con ACE-inibitori, possono essere maggiormente a rischio di angioedema durante il trattamento con un ACE-inibitore (vedere anche CONTROINDICAZIONI).

Reazioni anafilattoidi durante desensibilizzazione agli imenotteri

Raramente, pazienti in terapia con ACE-inibitori hanno riportato reazioni anafilattoidi potenzialmente fatali, durante desensibilizzazione con veleno di imenotteri. Queste reazioni sono state evitate interrompendo temporaneamente la terapia con ACE-inibitori prima di ogni desensibilizzazione.

Reazioni anafilattoidi in corso di aferesi LDL

Raramente, alcuni pazienti in terapia con ACE-inibitori, sottoposti ad aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destran-solfato, hanno sviluppato reazioni anafilattoidi potenzialmente fatali. Tali reazioni sono state evitate con la temporanea interruzione della terapia con ACE-inibitori prima di ogni seduta di aferesi.

Tosse

Con l'impiego degli ACE-inibitori è stata riportata tosse. Caratteristicamente la tosse è non produttiva, persistente e si risolve con la sospensione della terapia. La tosse indotta da ACE-inibitori deve essere presa in considerazione nella diagnosi differenziale della tosse.

Chirurgia/ Anestesia

Enalapril blocca la formazione dell'angiotensina II e quindi compromette la capacità dei pazienti sottoposti ad interventi di alta chirurgia o anestesia con agenti che producono ipotensione, di compensare attraverso il sistema renina-angiotensina.

L'ipotensione che si manifesta in questi casi può essere corretta mediante espansione della volemia (vedere INTERAZIONI).

Gravidanza e allattamento

La terapia con ACE-inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza. A meno che una terapia continuata con ACE-inibitori non sia considerata essenziale, le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi che abbiano un profilo di sicurezza accertato per l'uso in gravidanza.

Quando viene accertata la gravidanza il trattamento con ACE-inibitori deve essere interrotto immediatamente, e se appropriato, deve essere avviata una terapia alternativa (vedere CONTROINDICAZIONI e GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO).

L'uso di enalapril non è raccomandato durante l'allattamento.

Differenze etniche

Come con altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, l'enalapril sembra essere meno efficace nel diminuire la pressione arteriosa nei neri che nei non-neri, possibilmente a causa di una maggiore prevalenza di una condizione di bassa renina nella popolazione nera ipertesa.

Idroclorotiazide

Compromissione della funzione renale

I tiazidici possono non essere i diuretici appropriati per il trattamento dei pazienti con compromissione renale e sono inefficaci a valori di clearance della creatinina di 30 ml/min o inferiori (es. insufficienza renale moderata o grave) (vedere DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE e AVVERTENZE SPECIALI. Enalapril maleato - Idroclorotiazide, Compromissione della funzione renale; Enalapril maleato, Compromissione della funzione renale).

Malattia epatica

I tiazidici devono essere usati con cautela nei pazienti con funzione epatica compromessa o malattia progressiva del fegato poiché alterazioni minime dell'equilibrio idroelettrolitico possono portare a coma epatico (vedere AVVERTENZE SPECIALI, Enalapril maleato, Insufficienza epatica).

Effetti metabolici ed endocrini

La terapia tiazidica può alterare la tolleranza al glucosio. Può rendersi necessario un aggiustamento del dosaggio degli agenti antidiabetici, compresa l'insulina (vedere AVVERTENZE SPECIALI, Enalapril maleato, Pazienti diabetici).

Aumenti dei livelli di colesterolo e trigliceridi possono essere associati alla terapia diuretica con tiazidi; tuttavia, al dosaggio di 12,5 mg di idroclorotiazide, nessun effetto o minimi effetti, sono stati segnalati.

In alcuni pazienti il trattamento con tiazidi può causare un'iperuricemia e/o gotta. Questo effetto sull'iperuricemia sembra essere correlato alla dose e non è clinicamente significativo al dosaggio di 6 mg di idroclorotiazide. Inoltre l'enalapril può indurre un aumento dell'acido urico nelle urine e di conseguenza attenuare l'effetto iperuricemico dell'idroclorotiazide.

Come per qualsiasi paziente che riceve terapia diuretica, la determinazione periodica degli elettroliti sierici deve essere effettuata ad intervalli appropriati.

I tiazidici (inclusa l'idroclorotiazide) possono causare uno squilibrio idroelettrolitico (ipokaliemia, iponatriemia, e alcalosi ipocloremica). Segni

d'allarme di squilibrio idroelettrolitico sono xerostomia, sete, debolezza, letargia, sonnolenza, irrequietezza, crampi o dolori muscolari, fatica muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia, e disturbi gastrointestinali come nausea e vomito.

Sebbene durante l'uso di diuretici tiazidici possa verificarsi ipokaliemia, la terapia concomitante con enalapril può ridurre l'ipokaliemia indotta dai diuretici. Il rischio di ipokaliemia è massima nei pazienti con cirrosi epatica, nei pazienti che manifestano diuresi marcata, nei pazienti con inadeguata assunzione orale di elettroliti e in pazienti che ricevono terapia concomitante con corticosteroidi o ACTH (vedere INTERAZIONI).

Nei pazienti edematosi può manifestarsi iponatriemia nella stagione calda.

Il deficit di cloro è generalmente lieve e abitualmente non richiede trattamento. I tiazidici possono diminuire l'escrezione urinaria di calcio e causare un intermittente e leggero aumento del calcio sierico in assenza di disordini noti del metabolismo del calcio. L'ipercalcemia marcata può essere un segno di iperparatiroidismo latente. Il trattamento con tiazidici deve essere interrotto prima di testare la funzione paratiroidea.

È stato dimostrato che i tiazidici incrementano l'escrezione urinaria di magnesio, che può portare ad ipomagnesiemia.

Test Anti-doping

L'idroclorotiazide contenuto in questo prodotto medicinale può dare un risultato positivo alle analisi dei test anti-doping.

Ipersensibilità

Nei pazienti in trattamento con tiazidici, reazioni di ipersensibilità possono manifestarsi in presenza o meno di anamnesi di allergia o asma bronchiale. Con l'uso dei tiazidici è stata osservata l'esacerbazione o l'attivazione del lupus eritematoso sistemico.

Uso pediatrico

Sicurezza ed efficacia nei bambini non sono state stabilite.

L'uso del prodotto, pertanto, non è raccomandato in età pediatrica.

Uso negli anziani

In studi clinici l'efficacia e la tollerabilità dell'enalapril maleato e dell'idroclorotiazide, somministrati in concomitanza, sono state simili nei pazienti anziani e in quelli più giovani.

INTERAZIONI

Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Enalapril maleato Idroclorotiazide

Co-somministrazione con FANS: La somministrazione cronica di FANS può ridurre l'effetto antipertensivo di un ACE inibitore o può ridurre l'effetto diuretico, natriuretico e antipertensivo dei diuretici.

I FANS (inclusi gli inibitori della Cox 2) e gli ACE inibitori esercitano un effetto additivo sull'aumento del potassio sierico, e possono risultare in un deterioramento della funzione renale. Questi effetti sono di solito reversibili. Raramente, può manifestarsi insufficienza renale acuta, specialmente in

pazienti con funzione renale compromessa (come gli anziani o pazienti che sono volume depleti, inclusi quelli in terapia diuretica).

Altri agenti antiipertensivi

La somministrazione di ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FIDIA con altri farmaci che abbassano la pressione sanguigna può aumentare l'effetto ipotensivo, specie se l'altro farmaco è un diuretico. L'uso concomitante con nitroglicerina ed altri nitrati od altri vasodilatatori può ridurre ulteriormente la pressione arteriosa.

Litio

Nel corso di somministrazione concomitante di litio ed ACE-inibitori sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche del litio ed episodi di tossicità da litio. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare ulteriormente i livelli del litio ed aumentare il rischio di tossicità da litio con gli ACE-inibitori. L'uso di ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FIDIA con il litio non è raccomandato, ma se l'associazione è necessaria, si deve eseguire un attento monitoraggio dei livelli del litio sierico (vedere PRECAUZIONI PER L'USO).

Potassio sierico

L'effetto di deplezione potassica dei diuretici tiazidici viene usualmente attenuato dall'effetto dell'enalapril maleato. Il potassio sierico rimane usualmente entro i limiti della norma (vedere sotto INTERAZIONI Enalapril maleato. Diuretici risparmiatori di potassio ed integratori di potassio).

Enalapril maleato

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi Controindicazioni e Precauzioni per l'uso)

Diuretici risparmiatori di potassio ed integratori di potassio

Gli ACE-inibitori riducono la perdita di potassio indotta dai diuretici. I diuretici risparmiatori di potassio (per es. spironolattone triamterene ed amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono portare ad aumenti significativi del potassio sierico. Se l'uso concomitante è indicato a causa di dimostrata ipokaliemia, essi devono essere utilizzati con cautela e con un monitoraggio frequente del potassio sierico (vedere PRECAUZIONI PER L'USO).

Diuretici (tiazidici o diuretici dell'ansa)

Il precedente trattamento con alti dosaggi di diuretici può dare luogo a deplezione della volemia ed a un rischio di ipotensione quando si inizia la terapia con enalapril (vedere DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE e PRECAUZIONI PER L'USO). Gli effetti ipotensivi possono essere ridotti dall'interruzione dei diuretici, dall'aumento della volemia o dall'assunzione di sali o instaurando una terapia con enalapril a bassa dose.

Antidepressivi triciclici/Antipsicotici/Anestetici/Narcotici

L'utilizzo concomitante di alcuni anestetici, antidepressivi triciclici, alcool ed antipsicotici con ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FIDIA può dare luogo ad una ulteriore diminuzione della pressione arteriosa (vedere PRECAUZIONI PER L'USO).

Simpaticomimetici

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

Antidiabetici

La somministrazione contemporanea di ACE-inibitori e farmaci antidiabetici (ipoglicemizzanti orali o insulina) può causare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante di questi ultimi, con maggiore rischio di ipoglicemia, soprattutto durante le prime settimane di trattamento combinato ed in pazienti con funzionalità renale compromessa (vedere EFFETTI INDESIDERATI).

Alcool

L'alcool aumenta l'effetto ipotensivo degli ACE-inibitori.

Acido acetilsalicilico, trombolitici e betabloccanti

L'enalapril può essere somministrato con sicurezza in concomitanza ad acido acetilsalicilico (a dosaggi cardiologici), trombolitici e betabloccanti.

Auroterapia

Reazioni nitritoidi (i sintomi includono vampate facciali, nausea, vomito e ipotensione) sono state segnalate raramente in pazienti in terapia con oro iniettabile (sodio aurotiomalato) e terapia concomitante con ACE-inibitori incluso enalapril.

Idroclorotiazide

Miorilassanti non depolarizzanti

I tiazidici possono aumentare la responsività alla tubocurarina.

Alcool, barbiturici o narcotici analgesici oppioidi

Può verificarsi un potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

Farmaci antidiabetici (agenti orali e insulina)

Può rendersi necessario un aggiustamento del dosaggio del farmaco antidiabetico.

Altri farmaci antiipertensivi:

Possono verificarsi effetti additivi o potenziamento.

Resine di colestiramina e di colestipolo.

L'assorbimento dell'idroclorotiazide viene compromesso dalla presenza di resine a scambio anionico. Dosi singole di resine di colestiramina o di colestipolo si legano con l'idroclorotiazide e ne riducono l'assorbimento a livello del tratto gastrointestinale fino all'85% e al 43%. rispettivamente.

ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FIDIA deve, pertanto, essere somministrato un'ora prima dell'assunzione della resina.

Corticosteroidi, ACTH Possono intensificare la deplezione elettrolitica, in particolare l'ipopotassiemia.

Amine pressorie (es. noradrenalina)

È possibile una riduzione della risposta alle amine pressorie.

Farmaci che provocano un aumento dell'intervallo QT (es. chinidina, procainamide, amiodarone, sotalolo)

Aumentato rischio di torsioni di punta.

Glicosidi digitalici

L'ipokaliemia può sensibilizzare o aumentare la risposta del cuore agli effetti tossici della digitale (es. aumentato dell'irritabilità ventricolare).

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

L'idroclorotiazide può aumentare la perdita di potassio e/o magnesio.

Citostatici (es. ciclofosfamide, metotressato)

I tiazidici possono ridurre l'escrezione renale dei farmaci citotossici e potenziare i loro effetti mielosoppressori.

Litio:

l'uso concomitante con i diuretici non è raccomandato. I diuretici riducono la clearance renale del litio, comportando un alto rischio di tossicità da litio; leggere attentamente la scheda tecnica del preparato a base di litio, prima di utilizzare tali preparazioni.

Farmaci antinfiammatori non steroidei inclusi gli inibitori della COX-2:

in alcuni pazienti la somministrazione di un antinfiammatorio non steroideo inclusi gli inibitori della COX-2 può diminuire l'effetto diuretico, natriuretico e antipertensivo dei diuretici.

Interazioni farmaco/esami di laboratorio: a causa dei loro effetti sul metabolismo del calcio, i tiazidi possono interferire con gli esami per la funzione paratiroidea (vedere PRECAUZIONI PER L'USO).

Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

AVVERTENZE SPECIALI

Gravidanza e Allattamento

Gravidanza

ACE inibitori:

L'uso di ACE-inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza.

L'uso di ACE-inibitori è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere CONTROINDICAZIONI)

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore.

Quando viene accertata diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

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 monitorati attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione, oliguria e iperkaliemia (vedere CONTROINDICAZIONI).

L'enalapril, che attraversa la placenta, è stato rimosso con qualche beneficio clinico dalla circolazione neonatale attraverso dialisi peritoneale, e può essere in teoria rimosso tramite trasfusione a scambio ionico.

Idroclorotiazide:

C'è limitata esperienza con idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti.

Idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al suo meccanismo d'azione l'uso di idroclorotiazide durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto placentare e può causare effetti fetali e neonatali come ittero, alterazioni del bilancio elettrolitico, ipoglicemia e trombocitopenia.

Idroclorotiazide non deve essere usata per il trattamento dell'edema gestazionale, l'ipertensione gestazionale o la preeclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare senza un effetto benefico sul decorso della malattia.

Idroclorotiazide non deve essere usata per il trattamento dell'ipertensione in donne in gravidanza eccetto che in rare situazioni dove nessun altro trattamento potrebbe essere usato.

Allattamento

Enalapril:

Limitati dati di farmacocinetica dimostrano concentrazioni molto basse nel latte materno. Sebbene queste concentrazioni sembrano essere clinicamente irrilevanti, l'uso di ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FIDIA in allattamento non è raccomandato per i neonati pretermine e nelle prime settimane dopo il parto, a

causa del rischio ipotetico di effetti cardiovascolari e renali e perché non c'è abbastanza esperienza clinica.

Nei neonati più grandi, se ritenuto necessario per la madre, ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FIDIA può essere assunto durante l'allattamento, ma in questo caso il neonato deve essere seguito per la possibile comparsa di effetti avversi.

Idroclorotiazide:

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

Possono verificarsi ipersensibilità ai farmaci sulfonamide-derivati, ipokaliemia e ittero nucleare. A causa del rischio potenziale di reazioni avverse gravi nei bambini allattati da parte di entrambi i componenti del farmaco, si deve decidere se interrompere l'allattamento o sospendere la terapia tenendo in conto l'importanza di questa terapia per la madre.

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

Nel caso di guida o di uso di macchinari si deve tenere presente che occasionalmente sono stati segnalati capogiri e stanchezza (vedere Effetti indesiderati).

Per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività al test anti-doping.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FIDIA

Lattosio: ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FIDIA contiene meno di 200 mg di lattosio per compressa.

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

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE

ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FIDIA contiene enalapril maleato, 20 mg, ed idroclorotiazide, 12,5 mg.

Ipertensione

È consigliabile iniziare la terapia con 1/2 compressa al giorno. Nell'ipertensione il dosaggio usuale è 1 compressa, somministrata una volta al giorno. Se necessario, il dosaggio può essere aumentato a 2 compresse, somministrate 1 volta al giorno.

Terapia diuretica precedente

In pazienti già in trattamento con diuretici, l'impiego di enalapril può determinare spiccate risposte ipotensive. In questi pazienti, se si rende necessaria l'associazione, è importante se possibile sospendere il diuretico qualche giorno prima di somministrare enalapril. Se ciò non fosse possibile è indispensabile iniziare la terapia con enalapril a bassi dosaggi (in genere 2,5

mg). In queste circostanze un'associazione a dosi fisse non risulta appropriata; essa può essere utilizzata in seguito quando la titolazione dei singoli componenti abbia dimostrato la necessità di dosaggi presenti nella compressa di ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FIDIA.

Dosaggi nell'insufficienza renale

I tiazidi possono risultare diuretici inappropriati per l'uso in pazienti con compromissione renale e sono inefficaci con valori di clearance della creatinina di 30 ml/min o inferiori (cioè in presenza di insufficienza renale moderata o severa).

In pazienti con clearance della creatinina >30 e <80 ml/min ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FIDIA deve essere utilizzato solo dopo titolazione delle singole componenti. Quando impiegato da solo, la dose iniziale di enalapril maleato raccomandata nell'insufficienza renale lieve è 5-10 mg.

Uso pediatrico Nei bambini non sono state stabilite sicurezza ed efficacia.

Uso negli anziani Non sono necessari aggiustamenti di dose negli anziani.

SOVRADOSAGGIO

Non sono disponibili informazioni specifiche relative al trattamento del sovradosaggio da ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FIDIA. Il trattamento è sintomatico e di supporto. La terapia con ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FIDIA deve essere interrotta ed il paziente monitorato attentamente.

Le misure suggerite includono l'induzione del vomito, la somministrazione di carbone attivo, e la somministrazione di un lassativo se l'ingestione è avvenuta di recente, e la correzione della disidratazione, dello squilibrio elettrolitico e dell'ipotensione mediante procedure stabilite.

In caso di sovradosaggio, contattare il medico immediatamente in modo da essere al più presto sottoposti a controllo medico.

Enalapril maleato

Le manifestazioni di sovradosaggio più importanti riportate fino ad oggi sono rappresentate da diminuzione della pressione arteriosa, che inizia circa sei ore dopo l'ingestione delle compresse, concomitante al blocco del sistema renina-angiotensina, e stupore. I sintomi associati con il sovradosaggio di ACE-inibitori possono includere shock circolatorio, disturbi elettrolitici, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiri, ansia e tosse. Dopo ingestione di 300 mg e 440 mg di enalapril maleato sono stati segnalati livelli sierici di enalaprilato rispettivamente di 100 e 200 volte più elevati di quelli in genere osservati dopo dosi terapeutiche.

Il trattamento raccomandato del sovradosaggio è l'infusione endovenosa di soluzione fisiologica. In caso di ipotensione il paziente deve essere posto in posizione supina. Se disponibile, si può prendere in considerazione un trattamento con infusione di angiotensina II e/o catecolamine endovena.

Se l'ingestione è recente, instaurare misure atte all'eliminazione dell'enalapril maleato (per es.: emesi, lavanda gastrica, somministrazione di adsorbenti e solfato di sodio). L'enalaprilato può essere rimosso dal circolo generale mediante emodialisi (vedere PRECAUZIONI PER L'USO. Pazienti in emodialisi). Per la bradicardia refrattaria alla terapia è indicato il trattamento con pace-

maker. Segni vitali, elettroliti sierici e concentrazioni della creatinina devono essere in monitoraggio continuo.

Idroclorotiazide

I segni e sintomi più comunemente osservati sono quelli causati dalla deplezione degli elettroliti (ipokaliemia, ipocloremia, iponatriemia) e dalla disidratazione, come risultato di un'eccessiva diuresi. Se il paziente è anche in trattamento con digitale, l'ipokaliemia può accentuare un'aritmia cardiaca.

In caso di ingestione/assunzione accidentale di una dose eccessiva di ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FIDIA avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale.

Rivolgersi al medico o al farmacista per ottenere opportuni chiarimenti sull'uso del medicinale.

EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FIDIA può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati segnalati con ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FIDIA, con enalapril da solo o idroclorotiazide da sola sia durante gli studi clinici sia dopo che il farmaco è stato commercializzato, includono: [Molto comune (> 1/10); comune (>1/100, <1/10); non comune (>1/1.000, <1/100); raro (>1/10.000, <1/1.000); molto raro <1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).]

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: anemia (comprese anemia aplastica ed emolitica).

Raro: neutropenia, diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito, trombocitopenia, agranulocitosi, depressione midollare, leucopenia, pancitopenia, linfadenopatia, malattie autoimmuni.

Patologie endocrine

Non nota: Sindrome da Inappropriata Secrezione di Ormone Antidiuretico (SIADH)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Iperglicemia, glicosuria o diminuzione della tolleranza ai glicidi; aumento del livello dei lipidi nel sangue in risposta a dosaggi elevati.

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

Non comune: ipoglicemia (vedere sezione 4.4), ipomagnesiemia, gotta*.

Raro: aumento del glucosio ematico

Molto raro: ipercalcemia (vedere sezione 4.4)

Disturbi psichiatrici e patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea, depressione, sincope, alterazione del gusto

Non comune: confusione, insonnia, sonnolenza, parestesia, vertigini, nervosismo, diminuzione della libido*

Rare: alterazione dell'attività dei sogni, disturbi del sonno, paresi (dovuta a ipokaliemia).

Patologie dell'occhio

Xantopsia (visione gialla).

Molto comune: visione offuscata.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: tinnito

Patologie cardiache e vascolari

Molto comune: capogiri

Comune: ipotensione, sincope, ipotensione ortostatica che può essere potenziata da alcool, barbiturici, ipnotici o sedativi, alterazioni del ritmo cardiaco, dolore toracico, angina pectoris, tachicardia

Non comune: vampate, palpitazioni, infarto miocardico o accidenti cerebrovascolari possibilmente secondari ad eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere PRECAUZIONI PER L'USO)

Raro: fenomeno di Raynaud

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto comune: tosse

Comune: Dispnea.

Non comune: rinorrea, mal di gola e raucedine, broncospasmo/asma

Raro: infiltrati polmonari, sofferenza respiratoria (inclusa polmonite ed edema polmonare), rinite, alveolite allergica/polmonite eosinofila

Patologie gastrointestinali

Molto comune: nausea

Comune: Diarrea, dolore addominale, alterazione del gusto

Non comune: ileo, pancreatite, vomito, dispepsia, flatulenza*, stipsi, anoressia, irritazione gastrica, secchezza della bocca, ulcera peptica.

Raro: stomatite/ulcerazioni aftose, glossite

Molto raro: angioedema intestinale

Patologie epatobiliari

Raro: insufficienza epatica, necrosi epatica (può essere fatale), epatite - epatocellulare o colestatica, colestasi (compreso l'ittero), colecistite (in particolare in pazienti con colelitiasi preesistente).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eruzione cutanea (esantema), ipersensibilità/edema angioneurotico: sono stati segnalati edema angioneurotico del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe (vedere PRECAUZIONI PER L'USO)

Non comune: prurito, diaforesi, orticaria, alopecia

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

È stato segnalato un complesso sintomatologico che può includere alcune o tutte le seguenti condizioni: febbre, sierosite, vasculite, mialgia/miosite, artralgia/artrite, positività per gli anticorpi antinucleo, VES elevata, eosinofilia e leucocitosi. Possono verificarsi eruzione cutanea, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: crampi muscolari**

Non comune: artralgia*

Patologie renali e urinarie

Non comune: disfunzione renale, insufficienza renale, proteinuria.

Raro: oliguria, nefrite interstiziale.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: impotenza.

Raro: ginecomastia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: astenia.

Comune: faticabilità, dolore toracico.

Non comune: crampi muscolari, vampate, tinnito, malessere, febbre.

Esami diagnostici

Comune: iperkaliemia, aumento della creatinina sierica

Non comune: aumenti dell'urea plasmatica, iponatriemia

Raro: innalzamento degli enzimi epatici, innalzamento della bilirubina sierica

Raramente si sono verificate alterazioni dei parametri di laboratorio clinicamente importanti associate alla somministrazione di ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FIDIA. Occasionalmente sono state osservate iperglicemia, iperuricemia e ipokaliemia. Sono stati osservati incrementi dell'azotemia e della creatininemia. Questi sono di solito reversibili dopo la sospensione di ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FIDIA. Si è avuta iperpotassiemia. Sono state riferite diminuzioni dell'emoglobina e dell'ematocrito.

* Queste reazioni avverse sono relative solo a dosaggi di idroclorotiazide di 12,5 mg e 25 mg.

** La frequenza dei crampi muscolari definita 'comune' si riferisce ai dosaggi di idroclorotiazide da 12,5 mg

e 25 mg, mentre la frequenza di questo evento è non comune per il dosaggio di idroclorotiazide da 6 mg.

È importante comunicare al medico o al farmacista la comparsa di qualsiasi effetto indesiderato anche non descritto nel foglio illustrativo.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.

SCADENZA E CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura non superiore a 30 °C

Tenere ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FIDIA fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

Non usare ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FIDIA dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

COMPOSIZIONE

Ogni compressa contiene: enalapril maleato mg 20; idroclorotiazide mg 12,5.

Eccipienti: Lattosio monoidrato, amido pregelatinizzato, sodio bicarbonato, amido di mais, magnesio stearato, ferro ossido giallo.

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Comprese divisibili

Confezione contenente 14 compresse

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fidia Farmaceutici S.p.A. - Via Ponte della Fabbrica, 3/A - 35031 Abano Terme (PD)

PRODUTTORE E CONTROLLORE FINALE

FAMAR ITALIA S.p.A. - Via Zambelletti, 25 - Baranzate (MI)

REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO DA PARTE DELL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO