

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 Denominazione della specialità medicinale

ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FIDIA 20 mg + 12,5 mg compresse

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Per gli eccipienti, vedere 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Compresse divisibili.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 INDICAZIONI TERAPEUTICHE

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

4.2 POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

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.

4.3 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 (vedi sezione 4.4 e 4.6).

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 paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI D'IMPIEGO

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 4.5 e 4.8). 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 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 della dose presente in questa formulazione (vedere sezione 4.2).

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 e precauzioni d'impiego, Enalapril maleato, Compromissione della funzione renale; Idroclorotiazide, Compromissione della funzione renale nella sezione 4.4). 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 e precauzioni d'impiego, Enalapril maleato, Ipertensione renovascolare nella sezione 4.4).

Iperkaliemia

La combinazione di enalapril e basse dosi di diuretico non può escludere la possibilità che si verifichi una iperkaliemia (vedere Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego, Enalapril maleato, Iperkaliemia nella sezione 4.4).

Litio

Generalmente l'associazione di litio con enalapril ed agenti diuretici non è raccomandata (vedere sezione 4.5).

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

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

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

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

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

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 sezione 4.2 e Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego, Enalapril maleato - idroclorotiazide, Compromissione della funzione renale; Idroclorotiazide, Compromissione della funzione renale nella sezione 4.4).

Iperensione 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 richiedano 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 e precauzioni d'impiego, Idroclorotiazide, Malattia Epatica nella sezione 4.4).

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 collagenopatia 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 quelli con 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 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego, Enalapril maleato - Idroclorotiazide, Iperkaliemia; Idroclorotiazide, Effetti metabolici ed endocrini nella sezione 4.4 e sezione 4.5).

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 Avvertenze speciali e precauzioni

d'impiego, Idroclorotiazide, Effetti metabolici ed endocrini nella sezione 4.4 e sezione 4.5).)

Ipersensibilità/edema angioneurotico

Edema angioneurotico del viso, 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.

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. E' probabile che i pazienti con coinvolgimento della lingua, della glottide o del laringe 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 4.3).

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 sezione 4.5).

Gravidanza e allattamento

La terapia con ACE-inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE-inibitore. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

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 sezione 4.2 e Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego, Enalapril maleato - Idroclorotiazide, Compromissione della funzione renale; Enalapril maleato, Compromissione della funzione renale nella sezione 4.4).

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 e precauzioni d'impiego, Enalapril maleato, Insufficienza epatica nella sezione 4.4).

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 e precauzioni d'impiego, Enalapril maleato, Pazienti diabetici nella sezione 4.4).

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 da 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 sezione 4.5).

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.

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

Test Anti-doping

L'idroclorotiazide contenuta 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.

4.5 INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI ED ALTRE FORME D'INTERAZIONE

Enalapril maleato - Idroclorotiazide

Altri agenti antiipertensivi

L'uso concomitante di questi farmaci può aumentare l'effetto ipotensivo di enalapril e idroclorotiazide. 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 sezione 4.4).

Farmaci antinfiammatori non-steroidi (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).

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 4.5 Interazioni con altri

medicinali ed altre forme di interazione. 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 4.3, 4.4 e 5.1).

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 sezione 4.4).

Diuretici (tiazidici o diuretici di ansa)

Il precedente trattamento con alti dosaggi di diuretici può dare luogo a deplezione della volemia ed a rischio di ipotensione quando si inizia la terapia con enalapril (vedere sezioni 4.2 e 4.4). 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'uso concomitante di alcuni farmaci anestetici, antidepressivi triciclici ed antipsicotici con gli ACE-inibitori può risultare in un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa (vedere sezione 4.4).

Simpaticomimetici

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

Antidiabetici

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE-inibitori e farmaci antidiabetici (insuline, farmaci ipoglicemizzanti orali) può causare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante con rischio di ipoglicemia. Questo effetto sembra verificarsi con maggiore probabilità durante le prime settimane di trattamento combinato ed in pazienti con compromissione della funzione renale (vedere sezione 4.8).

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 depolarizzati

I tiazidici possono aumentare la responsività alla tubocurarina.

Alcool, barbiturici o 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 (vedere sezione 4.8).

Altri farmaci antipertensivi

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)

E' possibile una riduzione della risposta alle amine pressorie.

Farmaci che provocano un allungamento 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. aumento 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 4.4).

4.6 GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Gravidanza

ACE-inibitori:

L'uso di ACE-inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere sezione 4.4). L'uso di ACE-inibitori è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere sezione 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio.

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE-inibitore.

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

E' noto che nella donna l'esposizione ad ACE-inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere sezione 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE-inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri abbiano assunto ACE inibitori devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere sezione 4.3 e 4.4), oliguria e iperkaliemia. 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 (vedere paragrafo 5.2). 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.

4.7 EFFETTI SULLA CAPACITÀ DI GUIDARE VEICOLI E SULL'USO DI MACCHINARI

Nel caso di guida di veicoli o di uso di macchinari si deve tenere presente che occasionalmente sono stati segnalati capogiri o stanchezza (vedere sezione 4.8).

4.8 EFFETTI INDESIDERATI

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 glucidi; 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, alterazioni del gusto

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

Raro: alterazione dell'attività onirica, 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, ipotensione ortostatica che può essere potenziata da alcool, barbiturici, ipnotici o sedativi, sincope, disturbi del ritmo, 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 sezione 4.4).

Raro: fenomeno di Raynaud

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto comune: tosse.

Comune: dispnea.

Non comune: rinorrea, mal di gola e afonia, 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, disgeusia.

Non comune: ileo, pancreatite, vomito, dispepsia, flatulenza*, costipazione, 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 pre-esistente).

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 sezione 4.4).

Non comune: prurito, diaforesi, orticaria, alopecia.

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

E' 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 rilevanti solo per i 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 di 6 mg.

4.9 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.

Enalapril maleato

Sono disponibili dati limitati sul sovradosaggio nell'uomo. Le manifestazioni di sovradosaggio più importanti riportate ad oggi sono rappresentate da marcata ipotensione, 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 sono stati riportati 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 4.4 Avvertenze speciali ed opportune precauzioni d'impiego. 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.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 PROPRIETÀ FARMACODINAMICHE

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori e diuretici; codice ATC: C09BA02.

ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FIDIA (enalapril maleato/idroclorotiazide) è l'associazione di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (enalapril maleato) e un diuretico (idroclorotiazide); questa associazione conferisce a ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FIDIA proprietà antipertensive e diuretiche.

L'enalapril maleato è chimicamente denominato come (S)-l-[N-[1-(etossicarbonil)-3-fenilpropil]-L-alanil]-L-prolina maleato (1:1), mentre l'idroclorotiazide è 6-cloro-7-solfamoil-3,4-diidro-(2H)-1,2,4-benzotiadiazina-1,1- diossido.

L'enalapril maleato e l'idroclorotiazide sono stati usati singolarmente o in concomitanza per il trattamento dell'ipertensione.

Gli effetti antipertensivi di questi due agenti sono additivi e si mantengono per almeno 24 ore.

E' stato dimostrato che il componente enalapril maleato di ENALAPRIL IDROCLOROTIAZIDE FIDIA attenua la perdita di potassio associata all'idroclorotiazide.

L'enalapril maleato e l'idroclorotiazide hanno uno schema di dosaggio simile. ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FIDIA presenta, una formulazione conveniente per la somministrazione concomitante di enalapril maleato e idroclorotiazide.

Meccanismo d'azione

Enalapril maleato

L'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e una peptidil dipeptidasi che catalizza la conversione dell'angiotensina I in angiotensina una sostanza ad azione pressoria. 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 di angiotensina TI, portando ad un aumento dell'attività reninica plasmatica (dovuto all'interruzione del

feedback negativo esercitato sul rilascio di renina) e ad una diminuita secrezione di aldosterone. ACE è identico alla kininasi II; di conseguenza l'enalapril può anche bloccare la degradazione della bradichinina, un potente vasodepressore peptidico. Tuttavia il ruolo di quest'ultimo negli effetti terapeutici dell'enalapril è ancora da chiarire. Il meccanismo attraverso il quale l'enalapril abbassa la pressione arteriosa sembra principalmente costituito dalla soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, che gioca un ruolo di grande importanza nella regolazione pressoria. L'enalapril svolge un'azione antipertensiva anche in pazienti con ipertensione a bassa renina.

La somministrazione di enalapril maleato a pazienti con ipertensione ha dato luogo ad una riduzione della pressione arteriosa sia in clino che in ortostatismo, senza un significativo aumento della frequenza cardiaca. L'ipotensione posturale sintomatica è rara. In alcuni pazienti raggiungere una riduzione pressoria ottimale può richiedere diverse settimane di terapia. Una brusca sospensione dell'enalapril maleato non è associata ad un rapido aumento della pressione arteriosa.

L'inibizione efficace dell'attività dell'ACE in genere si verifica 2-4 ore dopo somministrazione orale di una singola dose di enalapril. L'inizio dell'attività antipertensiva si osserva di solito dopo un'ora e l'attività massima viene raggiunta 4-6 ore dopo la somministrazione. La durata dell'effetto è dose-relata. È stato dimostrato, tuttavia, che alle dosi raccomandate gli effetti antiipertensivi ed emodinamici vengono mantenuti per almeno 24 ore. In studi emodinamici in pazienti con ipertensione essenziale, la riduzione pressoria è accompagnata da una riduzione delle resistenze arteriose periferiche con un lieve incremento della gittata cardiaca ed una variazione scarsa o nulla della frequenza cardiaca. In seguito alla somministrazione di enalapril maleato si è verificato un aumento del flusso ematico renale, mentre la velocità di filtrazione glomerulare è rimasta immutata. Nei pazienti che già prima del trattamento presentavano una velocità di filtrazione glomerulare bassa, questa di solito aumentava. Il trattamento antipertensivo con enalapril porta ad una significativa riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra, conservando il rendimento sistolico del ventricolo sinistro.

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

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

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

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

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

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

Enalapril maleato - Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è un agente diuretico ed antipertensivo che aumenta l'attività reninica plasmatica. Sebbene l'enalapril da solo abbia un'attività antipertensiva anche in pazienti con ipertensione a bassa renina, la somministrazione concomitante di idroclorotiazide in questi pazienti porta ad una maggiore riduzione pressoria.

Negli studi clinici l'entità della riduzione pressoria osservata con l'associazione di enalapril maleato ed idroclorotiazide era superiore a quella osservata con ciascuno dei due componenti usati singolarmente. Inoltre, l'effetto antipertensivo di enalapril maleato ed idroclorotiazide si è mantenuto per almeno 24 ore.

5.2 PROPRIETÀ FARMACOCINETICHE

Enalapril maleato

L'enalapril maleato somministrato per via orale viene rapidamente assorbito, raggiungendo concentrazioni seriche di picco entro un'ora dalla somministrazione. Sulla base del recupero urinario, la percentuale di enalapril assorbito dopo somministrazione orale è circa il 60%. L'enalapril, una volta assorbito, viene rapidamente ed ampiamente idrolizzato ad enalaprilato, un potente inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Le concentrazioni seriche di picco dell'enalaprilato si osservano 3-4 ore dopo una dose orale di enalapril maleato. L'escrezione di enalapril è principalmente renale. I principali composti presenti nelle urine sono l'enalaprilato, che rappresenta il 40% della dose, e l'enalapril immodificato. A parte la conversione ad enalaprilato non è stato evidenziato un significativo metabolismo dell'enalapril.

Il profilo delle concentrazioni seriche di enalaprilato mostra una prolungata fase terminale, chiaramente associata al legame con l'ACE. In soggetti con normale funzionalità renale, lo stato di equilibrio delle concentrazioni seriche viene raggiunto in quarta giornata di terapia con enalapril maleato. L'emivita efficace di accumulo di enalaprilato dopo dosi multiple di enalapril maleato per os è di 11 ore. L'assorbimento di enalapril maleato

per os non viene influenzato dalla presenza di cibo nel tratto gastrointestinale.

Il grado di assorbimento e di idrolisi dell'enalapril sono simili per tutte le dosi comprese nel range terapeutico raccomandato.

Allattamento

Dopo una singola dose orale di 20 mg in 5 donne nel postpartum, il valore medio del picco di enalapril nel latte era 1,7µg/L (intervallo da 0,54 a 5,9 µg/L) dopo 4-6 ore dalla dose. Il valore medio del picco di enalaprilat era 1,7µg/L (intervallo da 1,2 a 2,3µg/L); i picchi si verificavano in momenti diversi nel periodo di 24 ore. Usando i dati del livello di picco nel latte la massima quantità ingerita stimata da un neonato allattato esclusivamente al seno sarebbe circa 0,16% della dose materna aggiustata per il peso. Una donna che aveva preso una dose orale di 10 mg al giorno di enalapril per 11 mesi aveva livelli di picco di enalapril nel latte di 2 µg/L 4 ore dopo la dose e livelli di picco di enalaprilat di 0,75 µg/L circa 9 ore dopo la dose. La quantità totale di enalapril ed enalaprilat dosata nel latte durante il periodo di 24 ore era 1,44 µg/L e 0,63 µg/L rispettivamente. I livelli di enalaprilat nel latte erano irrilevabili (<0.2µg/L) 4 ore dopo una singola dose di enalapril 10 mg in una madre e 10 mg in due madri; i livelli di enalapril non erano determinati.

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide non viene metabolizzato, ma è rapidamente eliminato per via renale. Con il monitoraggio dei livelli plasmatici per almeno 24 ore, si è osservato che l'emivita plasmatica variava in un range di 5.6-14.8 ore. Almeno il 61% della dose orale è eliminata immodificata entro 24 ore. L'idroclorotiazide attraversa la barriera placentare ma non quella ematoencefalica.

Enalapril maleato - Idroclorotiazide

Dosi multiple concomitanti di enalapril maleato e idroclorotiazide hanno un effetto scarso o nullo sulla biodisponibilità di ciascuno di questi farmaci. La compressa dell'associazione è bioequivalente alla somministrazione concomitante dei due componenti separati.

5.3 DATI PRECLINICI DI SICUREZZA

Enalapril maleato

Tossicità subacuta e cronica

Ratti: in ratti trattati fino ad 1 anno con 10-30-90 mg/kg/die si ebbe a tutti i livelli di dosaggio una lieve riduzione dell'accrescimento ponderale medio; i valori di azotemia aumentarono nei ratti trattati con 30 o 90 mg/kg/die, tuttavia, non furono riscontrate variazioni istologiche a livello renale farmaco-dipendenti.

Cani: cani trattati fino ad 1 anno con 15 mg/kg/die non mostrarono variazioni farmaco-dipendenti.

Scimmie: scimmie trattate per un mese con 30 mg/kg/die non mostrarono variazioni farmaco-dipendenti.

Sono stati compiuti studi di teratogenesi in ratti e conigli e sono stati valutati gli effetti dell'enalapril sulla riproduzione e sullo sviluppo postnatale dei ratti. Enalapril è stato somministrato a femmine di ratto gravide a dosi fino a 1.200 mg/kg/die (2.000 volte la dose massima per l'uomo) dal 6° al 17° giorno di gestazione e non è stata riscontrata alcuna prova di embrio-letalità o teratogenicità.

Non sono stati rilevati effetti avversi sull'attività riproduttiva in ratti maschi e femmine trattati con dosi da 10 a 90 mg/kg/die di enalapril. Né l'enalapril, né l'enalaprilato, né l'enalaprilato associato ad idroclorotiazide è stato mutagenico nel test mutageno microbico di Ames con o senza attivazione metabolica. L'associazione di enalapril e idroclorotiazide è stata negativa in un'analisi di eluizione alcalina in vitro in epatociti di ratto e in un'analisi di aberrazione cromosomica in vitro. Nessun effetto cancerogeno è stato messo in evidenza dopo 106 settimane di somministrazione di enalapril nel ratto, con dosi fino a 90 mg/kg/die (150 volte la dose massima giornaliera per l'uomo).

Enalapril è stato anche somministrato per 94 settimane a maschi e femmine di topi a dosi fino a 90 e 180 mg/kg/die rispettivamente (150 e 300 volte la dose massima giornaliera per l'uomo) e non è stata riscontrata alcuna prova di carcinogenicità.

Idroclorotiazide

In studi di tossicologia acuta e cronica è stato osservato che l'idroclorotiazide presenta una tossicità relativamente bassa. I cani tollerano fino a 2.000 mg/kg per os senza segni di tossicità. Negli studi di tossicologia orale cronica nel ratto utilizzando dosi fino a 2.000 mg/kg/die per 5 giorni a settimana per 26 settimane non sono stati osservati segni dell'effetto del farmaco, né alterazioni farmaco-relate all'autopsia. L'idroclorotiazide è stato somministrato in ratti in uno studio di due cucciolate, nel topo in uno studio di 2 generazioni e in conigli con test di gravidanza positivo. Nessuno di questi studi ha mostrato effetti teratogeni dell'idroclorotiazide. La prole accresciuta fino allo svezzamento o alla maturità non ha mostrato segni di effetti correlabili al trattamento.

Enalapril/maleato - idroclorotiazide

Non è stato osservato nessun segno di tossicità acuta orale dell'enalapril in topi pretrattati con idroclorotiazide per os.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio bicarbonato; lattosio monoidrato; ferro ossido giallo; amido di mais; amido di mais pregelatinizzato; magnesio stearato.

6.2 INCOMPATIBILITÀ

Non applicabile

6.3 PERIODO DI VALIDITÀ

2 anni

6.4 SPECIALI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura non superiore a 30° C

6.5 NATURA E CONTENUTO DEL CONTENITORE

Le compresse sono contenute in blister di alluminio. Confezione da 14 compresse

6.6 ISTRUZIONI PER L'USO E LA MANIPOLAZIONE

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FIDIA Farmaceutici S.p.A.

Via Ponte della Fabbrica, 3/A - 35031 Abano Terme (PD)

8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FIDIA 20 mg + 12,5 mg compresse AIC 037642016

9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

28/11/2007

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO