

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enalapril/Idroclorotiazide Teva 20 mg/12,5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 140 mg di lattosio monoidrato.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse rotonde, bianche, leggermente arcuate, recanti la scritta "EL", "20" impressa su un lato con la linea di taglio e l'altro lato vuoto.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

Questa associazione a dose fissa è indicata in pazienti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata con enalapril in monoterapia.

Questa dose fissa può anche sostituire l'associazione di 20 mg di enalapril maleato e 12,5 mg di idroclorotiazide in pazienti in terapia stabilizzata con i singoli principi attivi somministrati come farmaci distinti con il medesimo rapporto.

Questa associazione in dose fissa non è adatta alla terapia iniziale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Enalapril/Idroclorotiazide Teva può essere somministrato in dose singola/giorno con o senza cibo.

Si raccomanda la titolazione della dose personalizzata con entrambi i principi attivi.

Se clinicamente appropriato, può essere preso in considerazione il passaggio diretto dalla monoterapia con ACE-inibitore alla associazione fissa.

La dose iniziale consueta è di una compressa una volta al giorno.

Pazienti con compromissione renale

- Clearance della creatinina ≥ 30 ml/min: nei pazienti con compromissione renale con clearance della creatinina ≥ 30 ml/min la dose di enalapril deve essere titolata prima di passare all'associazione fissa.

In questi soggetti sono preferibili i diuretici dell'ansa rispetto ai tiazidi. La dose di enalapril maleato e idroclorotiazide deve essere tenuta quanto più bassa possibile (vedere paragrafo 4.4).

Potassio e creatinina devono essere monitorati periodicamente in questi pazienti, ad es. ogni 2 mesi quando il trattamento è stato stabilizzato (vedere paragrafo 4.4).

- Clearance della creatinina <30 ml/min: vedere paragrafo 4.3.

Popolazioni speciali

Nei pazienti con deplezione di sale/volume, la dose iniziale è di 5 mg di enalapril o meno. Si raccomanda la titolazione della dose individuale di enalapril e idroclorotiazide.

Anziani

L'uso negli anziani si è rivelato altrettanto efficace che nei pazienti ipertesi più giovani. In caso di compromissione renale fisiologica, la titolazione con il monocomponente enalapril è raccomandata prima dell'uso dell'associazione fissa.

Popolazione pediatrica

Non sono state accertate l'efficacia e la sicurezza dell'uso nei bambini.

4.3 Controindicazioni

Associate a enalapril

Questo medicinale non deve essere usato nei pazienti affetti da:

- ipersensibilità al principio attivo, ad altri inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina (ACE) o maleato, o uno qualsiasi degli eccipienti elencato al paragrafo 6.1,
- una storia di angioedema (edema di Quincke) collegato ad un trattamento precedente con un ACE-inibitore e/o in pazienti con angioedema ereditario o idiopatico,
- durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

L'uso concomitante di Enalapril/Idroclorotiazide Teva 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).

Associate ad idroclorotiazide

Questo medicinale non deve essere usato nei pazienti affetti da:

- ipersensibilità al principio attivo o altri medicinali sulfonamide-derivati,
- grave compromissione renale (clearance della creatinina \leq 30 ml/min),
- anuria
- grave compromissione epatica/encefalopatia epatica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze

Associate agli eccipienti

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

Associate all'enalapril/idroclorotiazide

Ipotensione e squilibrio idro-elettrolitico

L'ipotensione sintomatica si riscontra raramente nei pazienti ipertesi senza complicazioni. Nei pazienti ipertesi in trattamento con enalapril/idroclorotiazide, l'ipotensione sintomatica si manifesta con più

probabilità se si è verificata deplezione di volume, ad esempio in seguito a terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). In tali pazienti deve essere effettuata la determinazione periodica degli elettroliti sierici ad intervalli appropriati. Particolare attenzione deve essere rivolta ai pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cerebrovascolare, nei quali un calo eccessivo della pressione arteriosa potrebbe provocare infarto miocardico o accidente cerebrovascolare. Nei pazienti ipertesi con insufficienza cardiaca, con o senza insufficienza renale associata, è stata osservata ipotensione sintomatica.

In caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, ricevere un'infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Una risposta ipotensiva transitoria non rappresenta una controindicazione a dosi ulteriori, che possono generalmente essere somministrate senza difficoltà una volta che la pressione arteriosa sia aumentata dopo l'espansione del volume.

Compromissione renale

Enalapril/idroclorotiazide non deve essere somministrato a pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina <80 ml/min e >30 ml/min) finché la titolazione dell'enalapril non avrà dimostrato la necessità della dose presente in questa formulazione (vedere paragrafo 4.2).

Alcuni pazienti ipertesi senza alcuna apparente patologia renale preesistente hanno sviluppato aumenti dell'urea e della creatinina nel sangue quando l'enalapril è stato somministrato in concomitanza a un diuretico (vedere paragrafo 4.4 – *Enalapril - Compromissione della funzione renale*; *Idroclorotiazide - Compromissione della funzione renale*). In questo caso, la terapia con enalapril/idroclorotiazide deve essere interrotta. In questa situazione è da considerare la possibilità di una sottostante stenosi dell'arteria renale (vedere paragrafo 4.4 – *Enalapril - Ipertensione renovascolare*).

L'uso di enalapril / idroclorotiazide in combinazione con aliskiren è controindicato nei pazienti con diabete mellito o compromissione renale (GFR <60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.3, 4.5 e 5.1).

Iperpotassiemia

La combinazione di enalapril e una dose bassa di diuretico non può escludere la possibilità di iperpotassiemia (vedere paragrafo 4.4 – *Enalapril - Iperpotassiemia*)

Litio

La combinazione di litio con enalapril e agenti diuretici generalmente non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5)

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia del prodotto non sono state dimostrate negli studi controllati nei bambini.

Associate a enalapril

Stenosi dell'aorta o della valvola mitralica/cardiomiopatia ipertrofica

Come tutti i vasodilatatori, gli ACE-inibitori devono essere somministrati con cautela nei pazienti con ostruzione del tratto di efflusso ventricolare sinistro o aortico ed evitati in caso di shock cardiogeno e ostruzione emodinamicamente significativa.

Compromissione renale

Insufficienza renale è stata rilevata in associazione all'uso di enalapril soprattutto in pazienti affetti da insufficienza cardiaca grave o patologia renale di base compresa la stenosi dell'arteria renale. Se diagnosticata tempestivamente e trattata in modo adeguato, l'insufficienza renale associata alla somministrazione di enalapril è di solito reversibile (vedere paragrafi 4.2 e 4.4 – *Enalapril/Idroclorotiazide – compromissione renale*; *Idroclorotiazide – compromissione renale*).

Ipertensione renovascolare

Si ha un maggior rischio di ipotensione e insufficienza renale nei pazienti in trattamento con ACE-inibitori che sono affetti da stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria dell'unico rene funzionante. Lievi alterazioni della creatinina sierica possono causare perdita della funzione renale. In questi pazienti il

trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico a bassi dosaggi, attenta titolazione e monitoraggio della funzione renale.

Trapianto di rene

Non vi è esperienza clinica riguardante la somministrazione di enalapril in pazienti sottoposti a recente trapianto del rene, quindi, il trattamento con enalapril non è raccomandato.

Pazienti in emodialisi

L'uso di enalapril non è indicato in pazienti che richiedono dialisi per insufficienza renale.

Reazioni anafilattoidi sono state riferite in pazienti in emodialisi con membrane ad alto flusso (ad esempio, AN 69®) e trattati contemporaneamente con un ACE-inibitore. Per questi pazienti si deve prendere in considerazione l'impiego di un tipo diverso di membrana di dialisi o di una categoria diversa di agente antipertensivo.

Insufficienza epatica

Raramente gli ACE-inibitori sono stati associati a una sindrome che inizia con ittero colestatico o epatite e progredisce fino a necrosi epatica fulminante e (talvolta) decesso. L'esatto meccanismo di tale sindrome non è noto. I pazienti trattati con ACE-inibitori che presentino ittero o un marcato aumento degli enzimi epatici devono sospendere l'ACE-inibitore ed essere sottoposti ad un follow-up medico adeguato (vedere paragrafo 4.4 – *Idroclorotiazide-patologie epatiche*).

Neutropenia/Agranulocitosi

In pazienti trattati con ACE-inibitori si sono riscontrate neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia. In pazienti con normale funzione renale senza altri fattori complicanti, la neutropenia si verifica raramente. L'enalapril deve essere usato con estrema cautela in pazienti con collagenopatia vascolare, in terapia immunosoppressiva, in trattamento con allopurinolo o procainamide o che presentino un insieme di questi fattori complicanti, specialmente se affetti da una preesistente compromissione della funzione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato serie infezioni che, in alcuni casi, non hanno risposto alla terapia antibiotica intensiva. Se si usa enalapril in questi pazienti, è opportuno effettuare un monitoraggio periodico della conta leucocitaria e istruire i pazienti a segnalare eventuali segni di infezione.

Iperpotassiemia

Sono stati osservati aumenti del potassio sierico in alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso enalapril. I fattori di rischio per lo sviluppo di iperpotassiemia comprendono i pazienti con insufficienza renale, peggioramento della funzionalità renale, età (> 70 anni), diabete mellito, eventi intercorrenti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica e uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (ad esempio, spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, oppure i pazienti che assumono altri farmaci associati ad aumenti dei livelli sierici di potassio (ad esempio, eparina). L'uso di integratori di potassio, di diuretici risparmiatori di potassio o di sostituti del sale contenenti potassio, in particolare in pazienti con funzione renale compromessa, può causare un aumento significativo del potassio sierico. L'iperpotassiemia può causare aritmie gravi, talora fatali. Se l'uso concomitante di enalapril e alcuni dei farmaci sopra menzionati è ritenuto appropriato, essi devono essere usati con cautela e con frequente monitoraggio dei livelli sierici di potassio (vedere paragrafi 4.4 – *Enalapril/idroclorotiazide - Iperpotassiemia; Idroclorotiazide - Effetti metabolici ed endocrini* e 4.5).

Pazienti diabetici

Ai pazienti diabetici trattati con antidiabetici orali o insulina che iniziano a prendere un ACE-inibitore si deve dire di monitorare attentamente l'ipoglicemia, soprattutto durante il primo mese di uso combinato (vedere paragrafi 4.4 - *Idroclorotiazide- Effetti metabolici ed endocrini* e 4.5).

Ipersensibilità/edema angioneurotico

L'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, enalapril compreso. Ciò può verificarsi in qualsiasi momento del trattamento. In tali casi è necessario interrompere prontamente la terapia con enalapril e istituire un appropriato monitoraggio del paziente per poter garantire la

completa regressione dei sintomi prima della sua dimissione. Nei casi in cui il gonfiore si è limitato solo al viso e alle labbra, la condizione generalmente si è risolta senza bisogno di alcun trattamento, sebbene il trattamento con antistaminici sia stato utile nell'alleviare i sintomi. Anche nei casi in cui è presente solo gonfiore della lingua, senza sofferenza respiratoria, i pazienti potrebbero richiedere osservazione prolungata poiché il trattamento con antistaminici e corticosteroidi potrebbe non essere sufficiente.

Molto raramente sono stati segnalati casi con esiti fatali dovuti ad angioedema associato con edema laringeo o edema della lingua. I pazienti che presentano coinvolgimento di lingua, glottide o laringe, possono andare incontro a ostruzione delle vie aeree, in particolare i pazienti con una storia clinica di interventi chirurgici alle vie aeree. Se l'interessamento di lingua, glottide o laringe può causare ostruzione delle vie aeree, è necessario istituire prontamente una terapia adeguata, che può includere la somministrazione sottocutanea di soluzione di epinefrina 1:1000 (da 0,3 ml a 0,5 ml) e/o misure appropriate per garantire la pervietà delle vie aeree.

È stato segnalato che i pazienti di razza nera che ricevono ACE-inibitori hanno una maggiore incidenza di angioedema rispetto ai pazienti non di razza nera. Comunque, in generale sembra che i pazienti di razza nera abbiano un aumento del rischio di angioedema.

I pazienti con anamnesi di angioedema non correlato a terapia con ACE-inibitori sono maggiormente a rischio di sviluppare angioedema durante il trattamento con ACE-inibitori (vedere paragrafo 4.3).

Reazioni anafilattoidi durante desensibilizzazione agli imenotteri

Di rado i pazienti trattati con ACE-inibitori durante la desensibilizzazione al veleno di imenotteri sono andati incontro a reazioni anafilattoidi pericolose per la vita. Tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente la terapia con ACE-inibitori prima di ogni desensibilizzazione.

Reazioni anafilattoidi durante la LDL aferesi

Di rado i pazienti che assumono ACE-inibitori durante l'aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato hanno sviluppato reazioni anafilattoidi potenzialmente fatali. Tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente la terapia con ACE-inibitori prima di ogni aferesi.

Tosse

È stato segnalato l'insorgere di tosse in seguito all'uso degli ACE-inibitori. Si tratta tipicamente di una tosse non produttiva, persistente, che si risolve con la sospensione della terapia. La tosse indotta da ACE-inibitori deve essere considerata nell'ambito della diagnosi differenziale della tosse.

Intervento chirurgico/Anestesia

L'enalapril blocca la formazione di angiotensina II e quindi altera la capacità dei pazienti sottoposti a procedure chirurgiche importanti o anestesia con agenti che producono ipotensione di compensare attraverso il sistema renina-angiotensina. L'ipotensione che si manifesta a causa di questo meccanismo può essere corretta mediante espansione del volume (vedere paragrafo 4.5).

Differenze etniche

Come avviene con altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, l'enalapril sembra essere meno efficace nel ridurre la pressione arteriosa nelle persone di razza nera rispetto a quelle non di razza nera, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di una condizione di bassa renina nella popolazione di razza nera ipertesa.

Gravidanza

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

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

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

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

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

Associate ad idroclorotiazide

Compromissione renale

I tiazidici possono non essere diuretici adeguati da usare in pazienti con danno renale e sono inefficaci con valori di clearance della creatinina di 30 ml/min o inferiori (cioè, insufficienza renale moderata o grave) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4 – *Enalapril/idroclorotiazide - Compromissione renale; Enalapril - Compromissione renale*).

Compromissione epatica

La tiazideI tiazidici devono essere utilizzati con cautela nei pazienti con funzione epatica compromessa o patologia epatica progressiva, in quanto alterazioni minime dell'equilibrio di fluidi ed elettroliti possono precipitare il coma epatico (vedere paragrafo 4.4 – *Enalapril - Insufficienza epatica*). In tal caso il trattamento con il diuretico deve essere immediatamente interrotto.

Effetti metabolici ed endocrini

La terapia con tiazidici può interferire con la tolleranza al glucosio. Può essere necessario un adeguamento della dose dei farmaci antidiabetici, compresa l'insulina (vedere paragrafo 4.4 - *Enalapril - Pazienti diabetici*).

Aumenti dei livelli di colesterolo e trigliceridi possono essere associati a terapia con diuretici tiazidici; comunque, alla dose di 12,5 mg di idroclorotiazide, sono stati segnalati effetti minimi o nulli. Inoltre, in studi clinici con 6 mg di idroclorotiazide, non sono stati segnalati effetti clinicamente significativi sui livelli di glicemia, colesterolo, trigliceridi, sodio, magnesio o potassio.

In alcuni pazienti, la terapia con tiazidici può precipitare l'iperuricemia e/o la gotta. Questo effetto sull'iperuricemia appare dose-correlato e non è clinicamente significativo alla dose di 6 mg di idroclorotiazide contenuta in questo prodotto. Inoltre, l'enalapril può aumentare l'acido urico urinario e di conseguenza attenuare l'effetto iperuricemico dell'idroclorotiazide.

Come per qualsiasi paziente in trattamento con diuretici, occorre effettuare, a intervalli appropriati, una determinazione periodica degli elettroliti sierici.

I tiazidici (incluso l'idroclorotiazide) possono indurre uno squilibrio idrico o elettrolitico (ipopotassiemia, iposodiemia e alcalosi ipocloremica). Segni indicativi di squilibrio idrico o elettrolitico sono xerostomia, sete, debolezza, letargia, sonnolenza, irrequietezza, dolore muscolare o crampi, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastrointestinali come nausea e vomito.

Anche se durante l'uso di diuretici tiazidici si può sviluppare ipopotassiemia, la terapia concomitante con enalapril può ridurre l'ipopotassiemia indotta da diuretici. Il rischio di ipopotassiemia è massimo nei pazienti con cirrosi epatica, nei pazienti con diuresi rapida, nei pazienti con inadeguato apporto orale di elettroliti e nei pazienti in terapia concomitante con corticosteroidi o ormone adrenocorticotropo (ACTH) (vedere paragrafo 4.5).

In condizioni climatiche calde, si può sviluppare iponatriemia nei pazienti edematosi. Il deficit di cloruro è generalmente lieve e di solito non richiede trattamento.

I tiazidici possono diminuire l'escrezione urinaria di calcio e causare un aumento intermittente e lieve del calcio sierico in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio. L'ipercalcemia marcata può essere indicativa di iperparatiroidismo latente. I tiazidici devono essere sospesi prima di eseguire i test di funzionalità paratiroidea.

I tiazidici aumentano l'escrezione urinaria di magnesio, il che può causare ipomagnesiemia.

Test antidoping

L'idroclorotiazide contenuto in questo medicinale può produrre un risultato positivo in un test antidoping.

Ipersensibilità

Nei pazienti trattati con tiazidici, si possono manifestare reazioni di sensibilità con o senza storia di allergia o asma bronchiale. È stato segnalato che l'uso di tiazidici provoca esacerbazione o attivazione di lupus eritematoso sistemico.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Relative ad enalapril/idroclorotiazide

Altri agenti antipertensivi

L'uso concomitante di questi farmaci (ad esempio beta-bloccanti adrenergici, metildopa, calcioantagonisti) può aumentare l'effetto ipotensivo di enalapril e idroclorotiazide. L'uso concomitante con nitroglicerina e altri nitrati o vasodilatatori può ulteriormente ridurre la pressione arteriosa.

Litio

Sono stati segnalati aumenti reversibili delle concentrazioni di litio nel siero e casi di tossicità durante la somministrazione concomitante del litio con ACE-inibitori. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può ulteriormente aumentare i livelli di litio e potenziare il rischio di tossicità del litio con ACE-inibitori.

L'uso di enalapril/idroclorotiazide con il litio non è raccomandato, ma se l'associazione fosse necessaria, dovrà essere eseguito un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)

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

I FANS (compresi gli inibitori della COX-2) e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II o ACE-inibitori hanno un effetto additivo sull'aumento del potassio sierico e possono provocare un deterioramento della funzione renale. Questi effetti sono generalmente reversibili. Raramente si può manifestare insufficienza renale acuta, specialmente nei pazienti con funzione renale compromessa (quali i pazienti anziani o i pazienti con deplezione di volume, inclusi quelli in terapia con diuretici).

Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone

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).

Relative ad enalapril

Diuretici risparmiatori di potassio e integratori di potassio

Gli ACE inibitori attenuano la perdita di potassio indotta dal diuretico. I diuretici risparmiatori di potassio (ad esempio spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio, possono causare un aumento significativo del potassio sierico. Se l'uso concomitante è indicato a causa di dimostrata ipokaliemia devono essere usati con cautela e con frequenti controlli del potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

Diuretici (tiazide o diuretici dell'ansa)

Un trattamento precedente con diuretici ad alte dosi può portare ad una deplezione di volume e quindi ad un rischio di ipotensione all'inizio della terapia con enalapril (vedere paragrafo 4.4). L'effetto ipotensivo può essere ridotto con sospensione del diuretico o aumentando il volume o l'assunzione di sale.

Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici

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

Oro

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

Simpaticomimetici

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

Antidiabetici

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE-inibitori e medicinali antidiabetici (insuline, ipoglicemizzanti orali) può causare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante con rischio di ipoglicemia. Questo fenomeno sembra essere più probabile durante le prime settimane di trattamento combinato ed in pazienti con danno renale (vedere paragrafo 4.8).

Alcool

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

Acido acetilsalicilico, trombolitici, beta-bloccanti

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

Informazioni relative a idroclorotiazide

Rilassanti muscolari non depolarizzanti

I tiazidi possono aumentare la risposta alla tubocurarina.

Alcool, barbiturici, analgesici oppioidi

Può manifestarsi un potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

Farmaci antidiabetici (agenti orali e insulina)

Può essere necessario un aggiustamento del dosaggio dei farmaci antidiabetici (vedere paragrafo 4.8).

Resine di colestiramina e colestipolo

L'assorbimento dell'idroclorotiazide è alterato in presenza di resine a scambio anionico. Singole dosi di resine di colestiramina o colestipolo legano l'idroclorotiazide riducendone l'assorbimento dal tratto gastrointestinale fino all'85 e al 43 per cento, rispettivamente.

Aumento dell'intervallo QT (es. quinidina, procainamide, amiodarone, sotalol)

Aumento del rischio di torsioni di punta.

Corticosteroidi, ACTH

Intensificano la accentuata deplezione degli elettroliti, in particolare del ipopotassiemia.

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

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

Amine pressorie (ad esempio noradrenalina)

L'effetto delle amine pressorie può essere ridotto..

Citostatici (es. ciclofosfamide, metotressato)

I tiazidici possono ridurre l'escrezione renale di farmaci citotossici e potenziarne l'effetto mielosoppressivo.

Glicosidi digitalici

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

ACE inibitori

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

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

È noto che nella donna l'esposizione ad ACE-inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzione renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere il paragrafo 5.3). Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE-inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzione renale e del cranio. I neonati le cui madri abbiano assunto ACE-inibitori devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Idroclorotiazide

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

L'idroclorotiazide non deve essere somministrata in caso di edema gestazionale, ipertensione gestazionale o pre-eclampsia a causa del rischio di ipovolemia e ipoperfusione placentare, senza beneficio sul decorso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere utilizzata in caso di ipertensione essenziale in donne gravide ad eccezione di rari casi nei quali non esistono alternative terapeutiche.

Allattamento

Enalapril

Limitati dati farmacocinetici dimostrano una concentrazione molto bassa nel latte materno (vedere paragrafo 5.2).

Sebbene queste concentrazioni sembrano essere clinicamente irrilevanti, l'uso di Enalapril/Iidroclorotiazide Teva durante l'allattamento al seno 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, l'enalapril e idroclorotiazide può essere assunto durante l'allattamento, ma in questo caso il bambino deve essere seguito per la possibile comparsa di effetti avversi.

Iidroclorotiazide

L'idroclorotiazide viene escreto nel latte materno in piccole quantità.

Alte dosi di tiazidici, causando una diuresi intensa, possono inibire la produzione di latte. L'uso di Enalapril/Iidroclorotiazide Teva durante l'allattamento al seno non è raccomandato. Se Enalapril/Iidroclorotiazide Teva è usato durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute le più basse possibili.

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

Nel caso di guida di veicoli o uso di macchinari si deve considerare la possibilità che insorgano capogiri o stanchezza (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati segnalati con enalapril / idroclorotiazide, enalapril da solo o idroclorotiazide da sola, riportati sia durante gli studi clinici, sia dopo che il medicinale è stato commercializzato includono:

Le frequenze degli eventi avversi sono classificate come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $<1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), molto raro ($<1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comuni: anemia (compresa anemia aplastica ed emolitica).

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

Patologie endocrine

Non Nota: sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comuni: ipopotassiemia, aumento del colesterolo, aumento dei trigliceridi, iperuricemia

Non comuni: ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4), ipomagnesiemia, gotta*.

Rari: aumento del glucosio nel sangue

Molto rari: ipercalcemia (vedere paragrafo 4.4)

Disturbi psichiatrici

Comuni: depressione

Non comuni: confusione, insonnia, nervosismo, diminuzione della libido*

Rari: sogni anomali, disturbi del sonno

Patologie del sistema nervoso

Comuni: cefalea, sincope e alterazione del gusto
Non comuni: sonnolenza, parestesia, vertigini.
Rari: paresi (dovuta alla ipopotassiemia)

Patologie dell'occhio

Molto comuni: visione offuscata

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comuni: tinnito

Patologie cardiache

Molto comuni: capogiri
Comuni: disturbi del ritmo, angina pectoris, tachicardia
Non comuni: palpitazioni, infarto del miocardio o accidente cerebrovascolare, possibilmente secondario ad ipotensione eccessiva in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)

Patologie vascolari

Comuni: ipotensione, ipotensione ortostatica
Non comuni: vampate
Rari: sindrome di Raynaud

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto comuni: tosse
Comuni: dispnea
Non comuni: rinorrea, mal di gola e raucedine, broncospasmo/asma.
Rari: infiltrati polmonari, sofferenza respiratoria (inclusi polmonite ed edema polmonare), rinite, alveolite allergica/polmonite eosinofila.

Patologie gastrointestinali

Molto comuni: nausea.
Comuni: diarrea, dolore addominale
Non comuni: ileo, pancreatite, vomito, dispepsia, stitichezza, anoressia, irritazioni gastriche, bocca secca, ulcera peptica, flatulenza*.
Rari: stomatite/ulcere aftose, glossite.
Molto rari: angioedema intestinale.

Patologie epatobiliari

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comuni: eruzione cutanea (esantema), ipersensibilità/edema angioneurotico: sono stati segnalati edema angioneurotico a viso, estremità, labbra, lingua, glottide e/o laringe (vedere paragrafo 4.4).

Non comuni: diaforesi, prurito, orticaria, alopecia.

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

E' stato segnalato un complesso di sintomi che può includere uno o più dei seguenti: febbre, sierosite, vasculite, mialgia/miosite, artralgia/artrite, positività ANA, aumento della VES, eosinofilia e leucocitosi. Possono comparire eruzione cutanea, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comuni: crampi muscolari**
Non comuni: atralgia*

Patologie renali e urinarie

Non comuni: disfunzione renale, insufficienza renale e proteinuria
Rari: oliguria, nefrite interstiziale

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comuni: impotenza
Rari: ginecomastia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comuni: astenia.
Comuni: dolore toracico, affaticamento.
Non comuni: malessere, febbre.

Esami diagnostici

Comuni: iperkaliemia, aumenti della creatinina sierica.
Non comuni: aumento dell'urea ematica, iponatriemia.
Rari: aumento degli enzimi epatici, aumento della bilirubina sierica.

* Queste reazioni avverse sono rilevanti solo per dosi di idroclorotiazide da 12,5 mg e da 25 mg

** La frequenza comune di crampi muscolari riguarda le dosi di idroclorotiazide da 12,5 mg e da 25 mg, mentre la frequenza di questo evento è non comune a dosi da 6 mg di idroclorotiazide.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sulla terapia di sovradosaggio di Enalapril/Idroclorotiazide Teva 20 mg/12,5 mg. Il trattamento è sintomatico e di supporto. La terapia con enalapril/idroclorotiazide deve essere interrotta e il paziente posto sotto stretta osservazione. Le misure suggerite includono induzione dell'emesi, somministrazione di carbone attivo e somministrazione di un lassativo se l'ingestione è recente, correzione della disidratazione, dello squilibrio elettrolitico e dell'ipotensione secondo le procedure stabilite.

Associato ad enalapril

Le manifestazioni più importanti del sovradosaggio finora segnalate sono marcata ipotensione, con insorgenza a circa sei ore dall'ingestione delle compresse, in concomitanza con il blocco del sistema renina-angiotensina e stato di confusione. I sintomi associati a sovradosaggio di ACE-inibitori possono comprendere: shock circolatorio, disturbi elettrolitici, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiro, ansia e tosse. Livelli sierici di enalaprilato rispettivamente di 100 e 200 volte superiori ai valori solitamente rilevati in seguito all'assunzione di dosi terapeutiche sono stati segnalati in seguito ad assunzioni pari a rispettivamente 300 mg e 440 mg di enalapril.

Il trattamento raccomandato in caso di sovradosaggio è l'infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Se si manifesta ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione antishock. Se disponibile, può anche essere preso in considerazione un trattamento con infusione di angiotensina II e/o catecolamine per via endovenosa. Se l'ingestione è recente, occorre adottare misure volte a eliminare l'enalapril (ad esempio, emesi, lavanda gastrica, somministrazione di assorbenti e solfato di sodio). L'enalaprilato può essere rimosso dalla circolazione generale mediante emodialisi (vedere paragrafo 4.4). La terapia con pacemaker è indicata in caso di bradicardia resistente alla terapia. I segni vitali, gli elettroliti sierici e le concentrazioni della creatinina devono essere monitorati costantemente.

Associato ad idroclorotiazide

I segni e sintomi più comuni osservati sono quelli causati dalla deplezione elettrolitica (ipopotassiemia, ipocloremia, iposodiemia) e dalla disidratazione conseguente a diuresi eccessiva. Se è stata somministrata anche digitale, l'ipopotassiemia può accentuare le aritmie cardiache.

Combinazione

Il trattamento è sintomatico e di sostegno. Il trattamento con Enalapril/Iidroclorotiazide Teva 20 mg/12,5 mg deve essere interrotto e il paziente deve essere sottoposto ad attento monitoraggio. Le misure raccomandate includono induzione del vomito, somministrazione di carbone attivo e di un lassativo e/o lavanda gastrica se le compresse sono state assunte di recente. Qualsiasi forma di disidratazione, disturbi dell'equilibrio elettrolitico e ipotensione devono essere trattati adeguatamente. L'enalaprilato può essere eliminato dalla circolazione sanguigna per mezzo di emodialisi (vedere il paragrafo 4.4). Non è stato accertato in che misura venga eliminato l'idroclorotiazide.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori e diuretici.

Codice ATC: C09B A02.

Meccanismo d'azione

Associato ad enalapril

L'enalapril maleato è il sale maleato dell'enalapril, un derivato di due aminoacidi, L-alanina e L-prolina. L'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) è una peptidil-dipeptidasi che catalizza la conversione dell'angiotensina I nella sostanza ad azione pressoria l'angiotensina II. Dopo l'assorbimento, l'enalapril viene idrolizzato in enalaprilato che inibisce l'ACE. L'inibizione dell'ACE porta ad una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di angiotensina II, che produce un aumento dell'attività plasmatica della renina (dovuto all'eliminazione del feedback negativo del rilascio di renina) e riduce la secrezione di aldosterone.

L'ACE è identico alla kininasi II. Perciò, l'enalapril può anche bloccare la degradazione chimica della bradichinina, un potente peptide vasodepressore. Comunque, non è ancora chiaro il ruolo che questo agente svolge a livello di effetti terapeutici dell'enalapril.

Associato ad idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico che funge da espulsore di liquidi e da agente antipertensivo mediante l'inibizione di sostanze che aumentano il riassorbimento tubulare di sodio nel segmento corticale di diluizione.

Esso aumenta l'escrezione di sodio e cloro attraverso le urine e, in misura minore, l'escrezione di potassio e magnesio, aumentando così la diuresi e svolgendo un'azione antipertensiva.

Caratteristiche della terapia antipertensiva

Enalapril

Nonostante il meccanismo con cui l'enalapril abbassa la pressione sembra essere principalmente legato alla soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, tale farmaco ha un'azione antiipertensiva anche nei pazienti ipertesi con livelli bassi di renina.

La somministrazione di enalapril in pazienti ipertesi produce una riduzione della pressione arteriosa sia in posizione supina che in posizione eretta, senza un significativo aumento della frequenza cardiaca.

Non è frequente che si verifichi ipotensione sintomatica posturale. In alcuni pazienti per ottenere una riduzione ottimale della pressione arteriosa possono essere necessarie parecchie settimane di trattamento. Una brusca interruzione del trattamento con enalapril non è stata associata con un aumento rapido della pressione.

L'inibizione efficace dell'attività dell'ACE di solito avviene tra le 2 e le 4 ore dalla somministrazione orale di una singola dose di enalapril. L'inizio dell'attività antiipertensiva è stata osservata di solito a un'ora dalla somministrazione, e il picco di riduzione viene raggiunto fra le 4 e le 6 ore dopo la somministrazione. La durata dell'effetto è dose-correlata. Comunque, alle dosi raccomandate, gli effetti antiipertensivi ed emodinamici sembrano persistere per almeno 24 ore.

In studi emodinamici compiuti su pazienti affetti da ipertensione essenziale, la riduzione della pressione è stata accompagnata da una riduzione della resistenza arteriosa periferica e da un aumento della gittata cardiaca con lievi o del tutto assenti variazioni della frequenza cardiaca. In seguito a somministrazione di enalapril si è registrato un aumento del flusso ematico renale, mentre la velocità di filtrazione glomerulare è rimasta invariata. Non vi sono stati segni di ritenzione idrica o sodica. Tuttavia, in pazienti con bassa velocità di filtrazione glomerulare prima del trattamento, questa di solito ha mostrato un incremento.

In studi clinici a breve termine in pazienti diabetici e non diabetici affetti da malattie renali, dopo la somministrazione di enalapril è stata osservata una diminuzione dell'albuminuria e dell'escrezione urinaria delle IgG e del totale delle proteine urinarie.

Dopo la somministrazione di enalapril associata a diuretici tiazidici, gli effetti ipotensivi di enalapril sono almeno additivi. L'enalapril può ridurre o prevenire l'insorgenza di ipokaliemia da tiazide.

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.

Idroclorotiazide

L'attività diuretica inizia approssimativamente dopo 2 ore. L'attività diuretica raggiunge un picco dopo 4 ore e rimane costante per 6-12 ore.

Sopra una determinata dose, i diuretici tiazidici raggiungono un plateau in termini di effetto terapeutico mentre le reazioni avverse continuano a moltiplicarsi. Quando il trattamento è inefficace un aumento della dose oltre le dosi raccomandate non è utile e spesso dà origine a reazioni avverse.

Associato alla combinazione

Negli studi clinici la somministrazione concomitante di enalapril e idroclorotiazide ha ridotto la pressione arteriosa in modo più significativo rispetto a ciascuna delle sostanze in monoterapia.

La somministrazione di enalapril inibisce il sistema renina-angiotensina-aldosterone e tende a ridurre la perdita di potassio indotta da idroclorotiazide.

La combinazione di un ACE-inibitore con un diuretico tiazidico produce un effetto sinergico e riduce anche il rischio di ipokaliemia provocata dal diuretico in monoterapia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione concomitante di enalapril e idroclorotiazide a varie dosi ha poco o nessun effetto sulla biodisponibilità di queste due sostanze.

Associato ad enalapril

Assorbimento

L'enalapril per via orale viene assorbito rapidamente; il picco di concentrazione sierica viene raggiunto entro un'ora dall'assunzione. Secondo i livelli recuperati nelle urine, l'assorbimento dell'enalapril, dall'enalapril maleato per os, è di circa il 60%. L'assorbimento di enalapril per via orale non è influenzato dalla presenza di cibo nel tratto gastrointestinale.

Distribuzione

In seguito all'assorbimento, l'enalapril per os viene rapidamente e largamente idrolizzato in enalaprilato, un potente inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Il picco massimo delle concentrazioni plasmatiche dell'enalaprilato si verifica 3-4 ore dopo somministrazione per os di enalapril maleato. L'effettiva emivita per accumulo di enalapril dopo dosi multiple di enalapril per via orale è di 11 ore. In soggetti con normale funzione renale, la concentrazione di enalaprilato allo stato stazionario è stata raggiunta dopo quattro giorni di trattamento.

Nell'intervallo delle concentrazioni terapeuticamente rilevanti, il legame di enalapril alle proteine plasmatiche umane non supera il 60%.

Allattamento

Dopo una singola dose orale di 20 mg in 5 donne nel postpartum, il valore medio del picco di enalapril nel latte era 1,7 µg/l (intervallo 0,54 - 5,9 µg/l) dopo 4-6 ore dalla dose. Il valore medio del picco di enalaprilato era 1,7 µg/l (intervallo 1,2 a 2,3 µg/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 stimata ingerita 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 enalaprilato di 0,75 µg/l circa 9 ore dopo la dose. La quantità totale di enalapril ed enalaprilato dosata nel latte durante il periodo di 24 ore era 1,44 µg/l e 0,63 µg/l rispettivamente. I livelli di enalaprilato nel latte erano irrilevabili (<0,2 µg/l) 4 ore dopo una singola dose di enalapril 5 mg in una madre e 10 mg in due madri; i livelli di enalapril non erano determinati.

Biotrasformazione

Ad eccezione della conversione in enalaprilato, non è stato evidenziato un metabolismo significativo di enalapril.

Eliminazione

L'enalaprilato viene escreto essenzialmente per via renale. I principali componenti nelle urine sono enalaprilato, per circa il 40% della dose ed enalapril immutato (per circa il 20%).

Compromissione renale

L'esposizione ad enalapril e ad enalaprilato è aumentata in pazienti con insufficienza renale. In pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina 40-60 ml/min) l'AUC dell'enalaprilato allo stato stazionario era all'incirca due volte superiore rispetto ai pazienti con normale funzione renale dopo somministrazione di 5 mg una volta al giorno. In caso di grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min), l'AUC era aumentata di circa 8 volte. L'emivita effettiva dell'enalaprilato dopo dosi multiple di enalapril maleato è prolungata a questo livello di insufficienza renale e il tempo necessario a raggiungere lo stato stazionario è ritardato (vedere paragrafo 4.2, Dosaggio in caso di insufficienza renale).

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

Associato ad idroclorotiazide

Assorbimento

L'assorbimento orale di idroclorotiazide è relativamente rapido.

La biodisponibilità di idroclorotiazide va dal 60 all'80%. Il tempo per raggiungere la concentrazione plasmatica di picco (T_{max}) varia da 1,5 a 5 ore, con una media di circa 4 ore.

Distribuzione

Il legame proteico è approssimativamente del 40%.

È stato riferito che l'emivita plasmatica media negli individui a digiuno è di 5-15 ore.

Eliminazione

L'idroclorotiazide viene eliminata rapidamente dai reni ed escreta nelle urine in forma invariata (>95%). Almeno il 61% della dose orale viene eliminata in forma invariata entro 24 ore.

In caso di insufficienza renale e cardiaca, come per gli anziani, la clearance renale di idroclorotiazide è ridotta e l'emivita di eliminazione aumentata. I soggetti anziani manifestano anche un aumento delle concentrazioni plasmatiche di picco.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non riportano rischi particolari per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità per dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Studi sulla tossicità riproduttiva suggeriscono che enalapril non ha effetti sulla fertilità e sulla performance riproduttiva nel ratto, e che non è teratogeno. In uno studio in cui il farmaco è stato somministrato a ratti femmina prima dell'accoppiamento fino alla gestazione, si è verificato un aumento dell'incidenza di morti nella prole durante l'allattamento.

È stato dimostrato che il composto attraversa la placenta e viene secreto nel latte materno.

È stato dimostrato che gli ACE-inibitori, come classe, sono fetotossici (cioè provocano lesioni e/o il decesso del feto) se somministrati nel secondo o nel terzo trimestre.

L'idroclorotiazide attraversa la barriera placentare, ma non quella ematoencefalica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Amido di mais

Amido di mais pregelatinizzato
Sodio bicarbonato
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister con poliammide orientato (OPA)/alluminio/film preformato a freddo in PVC/pellicola d'alluminio in formati da 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 90, 98, e 100 compresse. Confezioni ospedaliere da 300 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessun requisito particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. – Via Messina, 38 – 20154 Milano

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

14 compresse - AIC n. 037784016
20 compresse - AIC n. 037784028
28 compresse - AIC n. 037784030
30 compresse - AIC n. 037784042
49 compresse - AIC n. 037784055
50 compresse - AIC n. 037784067
56 compresse - AIC n. 037784079
60 compresse - AIC n. 037784081
90 compresse - AIC n. 037784093
98 compresse - AIC n. 037784105
100 compresse - AIC n. 037784117
300 compresse - AIC n. 037784129

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

21 novembre 2007/8 aprile 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO