RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NEOPREX 20 mg/6 mg compresse.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene enalapril maleato 20 mg e idroclorotiazide 6 mg.

Una compressa contiene lattosio idrato 147,8 mg.

Eccipiente(i) con effetti noti:
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compresse blu a bordi stondati di forma triangolare con inciso 734 su un lato e un triangolo sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione essenziale che non può essere adeguatamente trattata con un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina in monoterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è di una compressa al giorno.

Precedente terapia diuretica
In seguito alla dose iniziale di NEOPREX si può manifestare ipotensione sintomatica; ciò è più probabile che si verifichi in pazienti con deplezione della volemia o di Sali dovuta a una precedente terapia diuretica. La terapia diuretica deve essere sospesa 2-3 giorni prima di iniziare la terapia con NEOPREX (vedere paragrafo 4.5).

Dosaggio nell'insufficienza renale
Poiché in presenza di compromissione renale lieve (clearance della creatinina superiore a 30 ml/min fino a meno di 80 ml/min), la dose iniziale di enalapril è di 5-10 mg, l'uso di NEOPREX quale terapia iniziale, in questi pazienti, non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4). NEOPREX è controindicato in pazienti che hanno una clearance della creatinina minore o uguale a 30 ml/min.

Popolazione pediatrica
L'uso di NEOPREX nei bambini al di sotto dei 18 anni non è raccomandato a causa della mancanza di dati su sicurezza ed efficacia.

Modo di somministrazione

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Uso orale.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Compromissione renale grave (clearance della creatinina ≤30 ml/min).
- Anuria.
- Anamnesi di edema angioneurotico associato a precedente trattamento con un ACE-inibitore.
- Angioedema ereditario o idiopatico.
- Ipersensibilità a medicinali sulfonamide-derivati.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Compromissione epatica grave.
- NEOPREX non deve essere somministrato con medicinali contenenti aliskiren in pazienti con diabete o con danno renale (VFG < 60 ml/min/1,73 m^2).
- L'uso concomitante di NEOPREX 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 m^2) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Enalapril maleato-Idroclorotiazide

Ipotensione e squilibrio idroelettrolitico
L'ipotensione sintomatica è osservata raramente nei pazienti ipertesi senza complicanze. In pazienti ipertesi trattati con NEOPREX, è più probabile che si verifichi ipotensione sintomatica in caso di deplezione della volemia del paziente, ad es. a seguito di terapia con diuretici, dieta iposodica, diarrea o vomito (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). In questi pazienti la misurazione regolare degli elettroliti sierici deve essere eseguita a intervalli appropriati. Si deve rivolgere particolare attenzione ai pazienti con patologie ischemiche cardiache o cerebrovascolari nei quali una eccessiva ipotensione può provocare infarto del miocardio o un accidente cerebrovascolare. È stata osservata ipotensione sintomatica in pazienti ipertesi con insufficienza cardiaca associata o meno a insufficienza renale.

Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, deve essere sottoposto a infusione endovenosa con soluzione fisiologica. Una risposta ipotensiva transitoria non rappresenta una controindicazione alla somministrazione di ulteriori dosi, che possono essere somministrate solitamente senza difficoltà dopo aumento della pressione arteriosa per espansione della volemia.

Compromissione della funzione renale
NEOPREX non deve essere somministrato a pazienti con insufficienza renale (*clearance* della creatinina <80 ml/min e >30 ml/min) finchè la titolazione dell'enalapril abbia mostrato la necessità della dose presente in questa formulazione (vedere paragrafo 4.2).

Alcuni pazienti ipertesi senza un'apparente patologia renale preesistente, hanno sviluppato aumenti dell'azotemia e della creatinina sierica quando l'enalapril è stato somministrato in concomitanza a un diuretico (vedere Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego, Enalapril Maleato, Compromissione della funzione renale; Idroclorotiazide, Compromissione della funzione renale al paragrafo 4.4). Se questo si verifica, la terapia con NEOPREX deve essere sospesa. Questa circostanza deve far pensare alla possibilità di una stenosi dell'arteria renale di base (vedere Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego, Enalapril Maleato, Ipertensione renovascolare al paragrafo 4.4).

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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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.

Iperkaliemia
L'associazione dell'enalapril con un diuretico a basso dosaggio non può escludere la possibilità che si verifichi un'iperkaliemia (vedere Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego, Enalapril maleato, Iperkaliemia al paragrafo 4.4).

Litio
Generalmente l'associazione di litio con enalapril e diuretici non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Lattosio
NEOPREX contiene meno di 200 mg di lattosio per compressa. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Enalapril maleato

Stenosi aortica/Cardiomiopatia ipertrofica
Come tutti i vasodilatatori, gli ACE-inibitori devono essere somministrati con cautela a pazienti con ostruzione del tratto di deflusso del ventricolo sinistro e devono essere evitati in caso di shock cardiogeno e ostruzione significativa dal punto di vista emodinamico.

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 o patologia renale di base, inclusa la stenosi dell'arteria renale. Se riconosciuta tempestivamente e adeguatamente trattata, l'insufficienza renale associata alla terapia con enalapril è usualmente reversibile (vedere paragrafo 4.2 e Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego, Enalapril maleato-Idroclorotiazide, Compromissione della funzione renale; Idroclorotiazide, Compromissione della funzione renale al paragrafo 4.4).

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

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Sono state riportate 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, Epatopatia al paragrafo 4.4).

Neutropenia/agranulocitosi
In pazienti trattati con ACE-inibitori sono state segnalate neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia. Nei pazienti con funzione renale normale e privi di altri fattori di complicazione, la neutropenia si verifica raramente. L'enalapril deve essere utilizzato con estrema cautela in pazienti con patologie del collagene a livello vascolare, terapia immunosoppressiva, trattamenti con allopurinolo o procainamide o un'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 dei leucociti e 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. Fattori di rischio per lo sviluppo di iperkaliemia comprendono insufficienza renale, peggioramento della funzione 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 es., spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio; o assunzione di altri medicinali associati con aumenti di potassio sierico (per 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 a un aumento significativo del potassio sierico. L'iperkaliemia può causare aritmie serie, talvolta fatali. Se si ritiene adeguato l'uso concomitante di enalapril e uno qualsiasi dei medicinali suddetti, questi devono essere usati con cautela e con frequente monitoraggio del potassio sierico (vedere Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego, Enalapril maleato-Idroclorotiazide, Iperkaliemia; Idroclorotiazide, Effetti metabolici ed endocrini al paragrafo 4.4 e Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione al paragrafo 4.5).

Ipoglicemia
I pazienti diabetici trattati con antidiabetici orali o insulina che iniziano la terapia con un ACE-inibitore devono essere avvisati di controllare attentamente se si verifica ipoglicemia, specie durante il primo mese di uso concomitante (vedere Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego, Idroclorotiazide, Effetti metabolici ed endocrini ai paragrafi 4.4 e 4.5).

Ipersensibilità/Edema angioneurotico
Edema angioneurotico del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o del laringe è stato riportato in pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, incluso l'enalapril maleato. Questo può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. In tali casi, NEOPREX deve essere prontamente sospeso e si deve istituire un appropriato monitoraggio per assicurarsi della completa risoluzione dei sintomi prima di dimettere il paziente. Perfino nei casi in cui l'edema è limitato alla sola lingua, senza sofferenza respiratoria, i pazienti possono richiedere un'osservazione prolungata in quanto il trattamento con antistaminici e cortisonici può non essere sufficiente.

Molto raramente, sono stati riportati decessi causati da angioedema associato con edema laringeo o edema della lingua. Nei pazienti in cui risultano coinvolte la lingua, la glottide o la laringe, è

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

probabile che si verifichi ostruzione delle vie respiratorie, soprattutto in quelli con anamnesi positiva per interventi chirurgici alle vie respiratorie. Qualora ci sia il coinvolgimento di lingua, glottide o laringe, che causa probabilmente un'ostruzione delle vie aeree, deve essere prontamente somministrata un'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.

Nei pazienti di razza nera trattati con ACE-inibitori è stata riportata un'incidenza più elevata di angioedema rispetto ai pazienti di razza bianca. Sembra comunque che in generale i pazienti di razza nera abbiano un rischio aumentato 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 paragrafo 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 i pazienti in terapia con ACE-inibitori hanno riportato reazioni anafilattiche potenzialmente fatali durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destran solfato. Queste reazioni sono state evitate con l'interruzione temporanea della terapia con ACE-inibitori prima di ogni seduta di aferesi.

Tosse
Con l'impiego degli ACE-inibitori è stata riportata tosse. Tipicamente 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
L'enalapril blocca la formazione di angiotensina II e, quindi, compromette la capacità di compenso attraverso il sistema renina-angiotensina dei pazienti sottoposti a interventi di alta chirurgia o ad anestesia con agenti che provocano ipotensione. L'ipotensione che si manifesta a causa di questo meccanismo può essere corretta mediante espansione della volemia (vedere paragrafo 4.5).

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 paragrafi 4.3 e 4.6).

Differenze etniche
Come con altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, l'enalapril è apparentemente 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 danno renale e sono inefficaci a valori di *clearance* della creatinina di 30 ml/min o meno (cioè, insufficienza renale moderata o severa) (vedere paragrafo 4.2 e Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego, Enalapril maleato-Idroclorotiazide, Compromissione della funzione renale; Enalapril maleato, Compromissione della funzione renale al paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Epatopatia
I tiazidici devono essere impiegati con cautela in pazienti con funzione epatica compromessa o epatopatia progressiva, poiché lievi alterazioni del bilancio idroelettrolitico possono precipitare in coma epatico (vedere Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego, Enalapril maleato, Insufficienza epatica al paragrafo 4.4).

Effetti metabolici ed endocrini
La terapia con tiazidici può alterare la tolleranza al glucosio. Può rendersi necessario un aggiustamento della dose degli agenti antidiabetici, compresa l'insulina (vedere Avvertenze speciali e precauzioni di impiego, Enalapril maleato, Pazienti diabetici al paragrafo 4.4).

La terapia con diuretici tiazidici può essere associata con un aumento dei livelli di colesterolo e trigliceridi; tuttavia, alla dose di 12,5 mg di idroclorotiazide, sono stati riportati effetti minimi o non è stato riportato alcun effetto. Inoltre, in studi clinici con 6 mg di idroclorotiazide non sono stati riportati effetti clinicamente significativi su glucosio, colesterolo, trigliceridi, sodio, magnesio o potassio.

In alcuni pazienti la terapia tiazidica è stata associata allo sviluppo di iperuricemia e/o gotta. Questo effetto iperuricemico sembra essere correlato alla dose e non è clinicamente significativo alla dose di 6 mg di idroclorotiazide contenuta in NEOPREX. Inoltre, l'enalapril può aumentare l'escrezione urinaria di acido urico e, quindi, attenuare l'effetto iperuricemico dell'idroclorotiazide.

Si deve eseguire una misurazione periodica degli elettroliti sierici a intervalli appropriati, come avviene per qualsiasi paziente trattato con diuretici.

I tiazidici (inclusa l'idroclorotiazide) possono causare squilibrio idroelettrolitico (ipokaliemia, iponatriemia e alcalosi ipocloremica). Segni di avvertimento di squilibrio idroelettrolitico sono xerostomia, sete, astenia, letargia, sonnolenza, irrequietezza, dolore muscolare o crampi, 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 massimo nei pazienti con cirrosi epatica, nei pazienti con diuresi marcata, nei pazienti con inadeguata assunzione orale di elettroliti, e nei pazienti trattati con terapia concomitante con corticosteroidi o ACTH (vedere paragrafo 4.5).

In pazienti edematosi in condizioni climatiche di alta temperatura può verificarsi iponatremia. Il deficit di cloruro è generalmente lieve e abitualmente non richiede trattamento.

I tiazidici possono diminuire l'escrezione di calcio urinario 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.

I tiazidici hanno mostrato di aumentare l'escrezione urinaria del magnesio, che può dare luogo a ipomagnesemia.

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

Ipersensibilità
Nei pazienti che assumono tiazidici, si possono manifestare reazioni di ipersensibilità in presenza o meno di anamnesi di allergia o asma bronchiale. Con l'uso dei tiazidici è stata riportata riacutizzazione o attivazione del lupus eritematoso sistemico.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Enalapril maleato-Idroclorotiazide

Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)
I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una 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).

Altri agenti antiipertensivi
L'uso concomitante di questi farmaci può aumentare gli effetti ipotensivi di enalapril e idroclorotiazide. L'uso concomitante con nitroglicerina e altri nitrati, o altri vasodilatatori, può ulteriormente ridurre la pressione arteriosa.

Litio
Nel corso di somministrazione concomitante di litio e ACE-inibitori sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche del litio e tossicità da litio. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare ulteriormente i livelli del litio e aumentare il rischio di tossicità da litio con gli ACE-inibitori.

L'uso di NEOPREX con il litio non è raccomandato, ma se l'associazione è necessaria, si deve eseguire un attento monitoraggio dei livelli del litio sierico (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci antiinfiammatori non-steroidei inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi 2 (COX-2)
Farmaci antiinfiammatori non-steroidei (FANS) inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi 2 (COX-2 inibitori) possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi. Pertanto, l'effetto antiipertensivo di antagonisti del recettore dell'angiotensina II, ACE-inibitori o diuretici può essere attenuato dai FANS inclusi gli inibitori selettivi della COX-2.

La somministrazione concomitante di FANS (inclusi i COX-2 inibitori) e antagonisti del recettore dell'angiotensina II o ACE-inibitori ha un effetto additivo sull'aumento del potassio sierico e può dare luogo a deterioramento della funzione renale. Tale effetto è usualmente reversibile. Raramente può verificarsi insufficienza renale acuta, specialmente in pazienti con compromissione della funzione renale (come gli anziani o i pazienti che sono volume depleti, compresi quelli in terapia diuretica). Pertanto, l'associazione deve essere somministrata con cautela in pazienti con funzione renale compromessa.

Enalapril maleato

Diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio
Gli ACE-inibitori attenuano la perdita di potassio indotta dai diuretici. I diuretici risparmiatori di potassio (per es., spironolattone, eplerenone, triamterene o 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 paragrafo 4.4).

Diuretici (tiazidici o diuretici di ansa)
Il precedente trattamento con alte dosi di diuretici può dare luogo a deplezione della volemia e a rischio di ipotensione quando si inizia la terapia con enalapril (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Gli effetti ipotensivi possono essere ridotti dall'interruzione dei diuretici, dall'aumento della volemia o dall'assunzione di sali.

Antidepressivi triciclici/Antipsicotici/Anestetici

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Simpaticomimetici
I simpaticomimetici possono ridurre gli effetti antiipertensivi degli ACE-inibitori (vedere paragrafo 4.5).

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 effetto è sembrato verificarsi con maggiore probabilità durante le prime settimane di trattamento combinato e in pazienti con compromissione della funzione renale (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Alcol
L'alcol aumenta l'effetto ipotensivo degli ACE-inibitori (vedere paragrafo 4.5).

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

Auroterapia
Reazioni nitritoidi (i cui sintomi includono arrossamento del volto, nausea, vomito e ipotensione) sono state riportate raramente in pazienti in terapia con oro per via iniettabile (aurotiomalato di sodio) e terapia concomitante con ACE-inibitori incluso l'enalapril.

Idroclorotiazide

Miorilassanti non depolarizzanti
I tiazidici possono aumentare la sensibilità alla tubocurarina.

Alcol, barbiturici o analgesici oppioidi
Può verificarsi un potenziamento dell'ipotensione ortostatica (vedere paragrafo 4.5).

Antidiabetici (per via orale e insulina)
Può essere richiesto un aggiustamento del dosaggio del medicinale antidiabetico (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

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

Medicinali che provocano un allungamento dell'intervallo QT (per es. chinidina, procainamide, amiodarone, sotalolo)
Aumento del rischio di torsioni di punta.

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

Corticosteroidi, ACTH
Aumento della deplezione elettrolitica, in particolare della ipokaliemia.

Diuretici kaliuretici (per es. furosemide), carbenoxolone, o abuso di lassativi
L'idroclorotiazide può aumentare la perdita di potassio e/o di magnesio.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Amine pressorie (per es., noradrenalina)
L'effetto delle amine pressorie può essere diminuito (vedere paragrafo 4.5).

Medicinali citostatici (per es., ciclofosfamide, metotrexato)
I tiazidici possono ridurre l'escrezione renale dei medicinali citotossici e potenziarne gli effetti mielosoppressori.

Popolazione pediatrica
Studi di interazione sono stati effettuati soltanto negli adulti.

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 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 immediatamente interrotto, e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

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

Se dovesse verificarsi un'esposizione a un ACE-inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I bambini le cui madri hanno assunto ACE-inibitori devono essere strettamente monitorati per l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Idroclorotiazide:
C'è una limitata esperienza con l'idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali non sono sufficienti. L'idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al meccanismo farmacologico d'azione dell'idroclorotiazide il suo uso durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto-placentale e può causare effetti fetali e neonatali come ittero, disturbi dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata per l'edema gestazionale, l'ipertensione gestazionale o pre-eclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare, senza un effetto benefico sul corso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata per l'ipertensione essenziale in donne in stato di gravidanza eccetto le rare situazioni nelle quali non può essere usato alcun altro trattamento.

Allattamento
Enalapril:
Limitati dati di farmacocinetica dimostrano concentrazioni molto basse nel latte materno (vedere il paragrafo 5.2). Sebbene queste concentrazioni sembrano essere clinicamente non rilevanti, l'uso di NEOPREX durante l'allattamento non è raccomandato nei neonati pretermine e nelle prime

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

settimane dopo il parto, a causa del rischio ipotetico di effetti cardiovascolari e renali e perché non vi è sufficiente esperienza clinica. Nel caso di neonati più grandi, l'uso di NEOPREX in madri che allattano può essere preso in considerazione se questo trattamento è necessario per la madre e se il neonato viene seguito per la possibile comparsa di effetti avversi.

Idroclorotiazide:
L'idroclorotiazide viene escreta nel latte umano in piccole quantità. I tiazidici ad alte dosi che provocano intensa diuresi possono inibire la produzione di latte. L'uso di NEOPREX non è raccomandato durante l'allattamento. Se NEOPREX viene usato durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute più basse possibili.

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 si possono verificare capogiro o stanchezza (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

NEOPREX è generalmente ben tollerato. Negli studi clinici, gli effetti indesiderati sono stati generalmente lievi e transitori e nella maggior parte dei casi non hanno richiesto un'interruzione della terapia.

Gli effetti indesiderati più comuni segnalati durante gli studi clinici con NEOPREX sono stati cefalea e tosse.

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati con NEOPREX, enalapril da solo o idroclorotiazide da sola durante gli studi clinici o dopo la commercializzazione del medicinale:

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Tabella 1. Effetti indesiderati di NEOPREX

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia (comprese anemia aplastica ed emolitica)	Neutropenia, diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito, trombocitopenia, agranulocitosi, depressione del midollo osseo, leucopenia, pancitopenia, linfoadenopatia, malattie autoimmuni		
Patologie endocrine						Sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ipokaliemia, aumento del colesterolo, aumento dei trigliceridi, iperuricemia	Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4), ipomagnesiemia, gotta**	Aumento del glucosio ematico	Ipercalcemia (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie del sistema nervoso e disturbi psichiatrici		Cefalea, depressione, sincope, alterazione del gusto	Confusione, sonnolenza, insonnia, nervosismo, parestesie, vertigini, diminuzione della libido**	Alterazioni dell'attività onirica, disturbi del sonno, paresi (dovuta ad ipokaliemia)		
Patologie dell'occhio	Visione offuscata					
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnito			

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie cardiache e vascolari	Capogiro	Ipotensione, ipotensione ortostatica, disturbi del ritmo cardiaco, angina pectoris, tachicardia	Vampate, palpitazioni, infarto del miocardio o accidente cerebrovascolare*, possibilmente secondari a ipotensione eccessiva in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	Fenomeno di Raynaud		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Dispnea	Rinorrea, mal di gola e raucedine, broncospasmo/ asma	Infiltrati polmonari, sofferenza respiratoria (incluse polmonite ed edema polmonare), rinite, alveolite allergica/polmonite eosinofila		
Patologie gastrointestinali	Nausea	Diarrea, dolore addominale	Ileo, pancreatite, vomito, dispepsia, stipsi, anoressia, irritazioni gastriche, bocca secca, ulcera peptica, flatulenza**	Stomatite/ulcerazioni aftose, glossite	Angioedema intestinale	
Patologie epatobiliari				Insufficienza epatica, necrosi epatica (potenzialmente fatale), epatite - epatocellulare o colestatica, ittero, colecistite (in particolare in pazienti con colelitiasi preesistente)		

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea (esantema) ipersensibilità/edema angioneurotico: sono stati segnalati edema angioneurotico del volto, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe (vedere paragrafo 4.4)	Diaforesi, prurito, orticaria, alopecia	Eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa, necrolisi epidermica tossica, porpora, lupus eritematoso cutaneo, eritroderma, pemfigo		È stato segnalato un complesso sintomatologico che può includere alcune o tutte le seguenti condizioni: febbre, sierosite, vasculite, mialgia/miosite, artralgia/artrite, positività per gli anticorpi antinucleo, VES elevata, eosinofilia e leucocitosi. Possono verificarsi eruzione cutanea, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Crampi muscolari***	Artralgia**			
Patologie renali e urinarie			Disfunzione renale, insufficienza renale, proteinuria	Oliguria, nefrite interstiziale		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Impotenza	Ginecomastia		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	Dolore toracico, stanchezza	Malessere, febbre			
Esami diagnostici		Iperkaliemia, aumenti della creatinina sierica	Aumenti della uremia, iponatremia	Aumenti degli enzimi epatici, aumenti della bilirubinemia.		

* I tassi d'incidenza sono stati confrontabili con quelli riportati nei gruppi di controllo attivo e placebo negli studi clinici.
** Osservati soltanto con dosi di idroclorotiazide da 12,5 mg e 25 mg.
*** La frequenza dei crampi muscolari definita comune si riferisce a dosi di idroclorotiazide da 12,5 mg e 25 mg, mentre la frequenza dell'evento è definita non comune quando si riferisce a dosi da 6 mg di idroclorotiazide.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio di NEOPREX. Il trattamento è sintomatico e di supporto. Il trattamento con NEOPREX deve essere sospeso e il paziente tenuto sotto stretta osservazione. Le misure suggerite includono induzione del vomito, somministrazione di carbone attivato e di un lassativo se l'ingestione è recente, e correzione della disidratazione, dello squilibrio elettrolitico e dell'ipotensione secondo le procedure stabilite.

Enalapril maleato
Gli effetti più rilevanti del sovradosaggio fino a oggi riportati sono ipotensione marcata, che compare circa 6 ore dopo l'ingestione delle compresse in concomitanza al blocco del sistema renina-angiotensina, e stordimento. I sintomi associati al sovradosaggio di ACE-inibitori possono includere shock circolatorio, disturbi elettrolitici, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiro, ansia e tosse. Dopo ingestione di 300 mg e 440 mg di enalapril maleato sono stati riportati livelli serici di enalaprilato rispettivamente di 100 e 200 volte più elevati di quelli in genere osservati dopo dosi terapeutiche.

L'infusione endovenosa di soluzione fisiologica è il trattamento raccomandato del sovradosaggio. In caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina. Se disponibile, può essere anche preso in considerazione il trattamento con infusione di angiotensina II e/o catecolamine per via endovenosa. In caso di ingestione recente, prendere misure atte all'eliminazione dell'enalapril maleato (es.: emesi, lavanda gastrica, somministrazione di adsorbenti e sodio solfato). L'enalaprilato può essere rimosso dal circolo generale mediante emodialisi (vedere paragrafo 4.4). 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 i sintomi più comunemente osservati sono quelli causati dalla deplezione elettrolitica (ipokaliemia, ipocloremia, iponatriemia) e dalla disidratazione, quale risultato di una eccessiva diuresi. Se è stata somministrata anche digitale, l'ipokaliemia può accentuare un'aritmia cardiaca.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Enalapril e diuretici, codice ATC: C09-B A-02

NEOPREX (enalapril maleato e idroclorotiazide) è una formulazione di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (enalapril maleato) e un diuretico (idroclorotiazide) che è efficace nel trattamento dell'ipertensione.
L'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) è una peptidil dipeptidasi che catalizza la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II, una sostanza ad azione pressoria. Dopo l'assorbimento, l'enalapril viene idrolizzato a enalaprilato, che inibisce l'ACE. L'inibizione dell'ACE dà luogo a una diminuzione dei livelli plasmatici di angiotensina II, che porta a un aumento della attività reninica plasmatica (dovuto all'interruzione del feedback negativo esercitato sul rilascio di renina) e a una diminuzione della secrezione di aldosterone. L'idroclorotiazide è un agente diuretico e antiipertensivo che aumenta l'attività reninica plasmatica. Il meccanismo dell'effetto antiipertensivo dei tiazidici non è noto. L'idroclorotiazide generalmente non ha effetti sulla pressione arteriosa normale.

NEOPREX possiede attività antiipertensiva e diuretica. Enalapril maleato e idroclorotiazide sono stati impiegati singolarmente e in associazione per il trattamento dell'ipertensione. Sebbene 6 mg di

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

idroclorotiazide da soli non producano un effetto antiipertensivo clinicamente significativo rispetto al placebo, quando 6 mg di idroclorotiazide vengono associati con enalapril, si ottiene un effetto sinergico sulla pressione arteriosa rilevabile clinicamente. L'effetto sulla riduzione della pressione arteriosa è significativamente maggiore di quello osservato con l'enalapril in monoterapia. Inoltre, l'effetto antiipertensivo di NEOPREX si è mantenuto per almeno 24 ore.

L'ACE è identico alla chininasi II. Di conseguenza, l'enalapril può bloccare anche la degradazione della bradichinina, un potente vasodilatatore peptidico. Tuttavia, il ruolo che questo esercita sugli effetti terapeutici dell'enalapril è ancora da chiarire.

Sebbene si ritenga che il meccanismo attraverso il quale l'enalapril abbassa la pressione arteriosa sia principalmente la soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, l'enalapril esercita un'azione antiipertensiva anche in pazienti con ipertensione a bassi livelli di renina.

Effetti farmacodinamici

La somministrazione di enalapril in pazienti con ipertensione determina una riduzione della pressione arteriosa sia in clino- che in ortostatismo, senza un significativo aumento della frequenza cardiaca.

L'ipotensione posturale sintomatica è infrequente. In alcuni pazienti lo sviluppo della riduzione ottimale della pressione arteriosa può richiedere diverse settimane di terapia. Una brusca sospensione dell'enalapril maleato non è stata associata a un rapido aumento della pressione arteriosa.

Un'efficace inibizione dell'attività dell'ACE si verifica generalmente 2-4 ore dopo la somministrazione orale di una singola dose di enalapril. L'inizio della attività antiipertensiva è stato in genere osservato dopo un'ora e la riduzione massima della pressione arteriosa viene raggiunta 4-6 ore dopo la somministrazione. La durata dell'effetto è correlata alla dose. Tuttavia, è stato mostrato che alle dosi raccomandate gli effetti antiipertensivi ed emodinamici vengono mantenuti per almeno 24 ore.

Negli studi di emodinamica dell'enalapril in pazienti con ipertensione essenziale, la riduzione della pressione arteriosa era associata a una riduzione delle resistenze arteriose periferiche, con un incremento della gittata cardiaca e una variazione scarsa o nulla della frequenza cardiaca. Dopo la somministrazione di enalapril maleato si è verificato un aumento del flusso ematico renale; la velocità di filtrazione glomerulare è risultata immodificata. Non ci sono state evidenze di ritenzione sodica o idrica. Tuttavia, nei pazienti con bassa velocità di filtrazione glomerulare prima del trattamento, questa velocità è risultata solitamente aumentata.

Il trattamento antiipertensivo con enalapril porta a una significativa regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra, conservando il rendimento sistolico del ventricolo sinistro.

Gli effetti dell'associazione in dose fissa di enalapril e idroclorotiazide su morbilità e mortalità non sono stati studiati.

Duplice blocco

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.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
L'enalapril maleato somministrato per via orale viene rapidamente assorbito, raggiungendo concentrazioni sieriche di picco di enalapril entro un'ora. Basandosi sulla quantità escreta con le urine, la percentuale di assorbimento dell'enalapril dopo somministrazione orale di enalapril maleato, è approssimativamente del 60%. L'assorbimento di enalapril per via orale non è influenzato dalla presenza di alimenti a livello del tratto gastrointestinale.

Dopo l'assorbimento, l'enalapril somministrato per via orale viene rapidamente e in larga misura idrolizzato a enalaprilato, un potente inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Le concentrazioni sieriche di picco di enalaprilato si osservano 3-4 ore dopo una dose orale di enalapril maleato. I principali componenti presenti nelle urine sono l'enalaprilato, che rappresenta circa il 40% della dose, e l'enalapril immodificato. Eccetto per la conversione a enalaprilato, non ci sono evidenze di un significativo metabolismo dell'enalapril. Il profilo della concentrazione sierica dell'enalaprilato mostra una prolungata fase terminale, apparentemente associata al legame con l'ACE. In soggetti con normale funzionalità renale le concentrazioni sieriche allo stato di equilibrio di enalaprilato sono state raggiunte dopo quattro giorni di trattamento. Il grado di assorbimento e l'idrolisi dell'enalapril sono simili per le diverse dosi comprese nel range terapeutico raccomandato.

Distribuzione
Nell'ambito di un range di concentrazioni rilevanti da un punto di vista terapeutico, l'enalaprilato che si lega alle proteine plasmatiche umane non supera il 60%.

Biotrasformazione
Eccetto la conversione a enalaprilato, non ci sono evidenze di un significativo metabolismo dell'enalapril. L'idroclorotiazide non viene metabolizzato, ma è rapidamente eliminato per via renale.

Eliminazione
L'escrezione dell'enalaprilato è principalmente renale. I principali componenti presenti nelle urine sono l'enalaprilato, che rappresenta circa il 40% della dose, e l'enalapril immodificato (circa il 20%).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L'idroclorotiazide non viene metabolizzato, ma è rapidamente eliminato per via renale. Almeno il 61% della dose orale viene eliminata immodificata nelle 24 ore.

Danno renale
L'esposizione a enalapril ed 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 di enalaprilato allo stadio stazionario è risultata approssimativamente di due volte maggiore rispetto a pazienti con funzione renale normale dopo somministrazione di 5 mg una volta al giorno. In caso di danno renale grave (clearance della creatinina ≤30 ml/min), l'AUC è risultata aumentata di circa 8 volte. L'emivita effettiva di enalaprilato dopo dosi multiple di enalapril maleato risulta prolungata a questo stadio dell'insufficienza renale e il tempo necessario a raggiungere lo stadio stazionario è ritardato (vedere paragrafo 4.2). L'enalaprilato può essere rimosso dal circolo generale attraverso emodialisi. La clearance della dialisi è di 62 ml/min.

Allattamento
Dopo una singola dose orale di 20 mg in 5 donne nel periodo post partum il livello medio di picco di enalapril nel latte è stato di 1,7 µg/l (intervallo da 0,54 a 5,9 µg/l) da 4 a 6 ore dopo la dose. Il livello medio di picco di enalaprilato è stato di 1,7 µg/l (intervallo da 1,2 a 2,3 µg/l); i picchi si sono verificati a tempi diversi nel periodo di 24 ore. Usando i dati dei livelli di picco nel latte, l'assunzione massima stimata di un neonato allattato esclusivamente al seno sarebbe circa 0,16% del dosaggio materno adattato al peso. Una donna che aveva assunto per os enalapril 10 mg al giorno per 11 mesi aveva livelli di picco di enalapril nel latte di 2 µg/l 4 ore dopo una dose e livelli di picco di enalaprilato di 0,75 µg/l 9 ore circa dopo la dose. Il quantitativo totale di enalapril e enalaprilato misurato nel latte durante il periodo di 24 ore era rispettivamente di 1,44 µg/l e 0,63 µg/l.
I livelli di enalaprilato nel latte non erano misurabili (<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 sono stati determinati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dose ripetuta, genotossicità e potenziale cancerogeno. Studi di tossicità riproduttiva suggeriscono che l'enalapril non abbia effetti sulla fertilità e sulla performance riproduttiva nei ratti e non è teratogeno. In uno studio in cui il medicinale è stato somministrato a ratti femmina prima dell'accoppiamento fino alla gestazione, si è verificato un aumento nel tasso di decessi nella prole durante l'allattamento. È stato dimostrato che il composto attraversa la placenta ed è secreto nel latte materno. Gli inibitori degli enzimi di conversione dell'angiotensina, come classe, hanno mostrato di essere fetotossici (provocando danni e/o morte del feto) se somministrati durante il secondo o il terzo trimestre.

L'idroclorotiazide attraversa la barriera placentare ma non quella emato-encefalica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio bicarbonato
lattosio idrato
amido di mais
amido pregelatinizzato
indigotina (E132)
magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister a pressione in alluminio con laminato in PVC contenente 14 compresse

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.
Viale Shakespeare, 47 - 00144 Roma

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

14 compresse AIC n. 033332014

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Maggio 1997

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).