

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ENALAPRIL IDROCLOROTIAZIDE EG 20/12,5 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

#### Eccipiente con effetto noto

Ogni compressa contiene 122,16 mg di lattosio monoidrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse rotonde di colore bianco, piatte con bordo smussato e con tacca su di un lato.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Ipertensione essenziale, non trattabile adeguatamente in monoterapia con un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La dose raccomandata è una compressa al giorno.

##### *Terapia diuretica precedente*

In seguito a somministrazione della dose iniziale di ENALAPRIL IDROCLOROTIAZIDE EG può verificarsi ipotensione sintomatica; questa è più probabile che si verifichi nei pazienti nei quali una precedente terapia diuretica abbia causato deplezione di sale/volume. Il diuretico deve essere interrotto 2 o 3 giorni prima di iniziare il trattamento con ENALAPRIL IDROCLOROTIAZIDE EG (vedere paragrafo 4.5).

##### *Danno renale*

Poiché la dose iniziale di enalapril nell'insufficienza renale lieve (clearance della creatinina superiore a 30 ml/min a meno di 80 ml/min) è di 5-10 mg, ENALAPRIL IDROCLOROTIAZIDE EG non è raccomandato come terapia iniziale in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4). ENALAPRIL IDROCLOROTIAZIDE EG è controindicato nei pazienti che hanno una clearance della creatinina inferiore o uguale a 30 ml/min.

##### *Popolazione pediatrica*

Si sconsiglia l'uso di ENALAPRIL IDROCLOROTIAZIDE EG nei bambini di età inferiore a 18 anni essendo mancanti i dati di sicurezza ed efficacia.

##### Modo di somministrazione

Uso orale.

### 4.3. Controindicazioni

- ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- grave compromissione renale (clearance della creatinina  $\leq 30$  ml/min);
- anuria;
- storia di edema angioneurotico in relazione con un precedente trattamento con ACE inibitori;
- angioedema ereditario o idiopatico;
- ipersensibilità a medicinali derivati della sulfonamide;
- secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6);
- grave compromissione epatica;
- l'uso concomitante di ENALAPRIL IDROCLOROTIAZIDE EG 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<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1);
- associazione con sacubitril/valsartan a causa dell'aumento del rischio di angioedema. Non somministrare ENALAPRIL IDROCLOROTIAZIDE EG entro 36 ore dal passaggio a o da sacubitril/valsartan, un prodotto contenente un inibitore della neprilisina (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

### 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### **Enalapril Maleato-Idroclorotiazide**

##### **Ipotensione e squilibrio del fluido elettrolitico**

Raramente è stata riscontrata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata. In pazienti ipertesi in terapia con enalapril maleato/idroclorotiazide 20 mg/12,5 mg, l'ipotensione sintomatica è più probabile che si verifichi se il paziente è volume-depleto, es. terapia diuretica, dieta iposodica, dialisi, diarrea o vomito (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). La determinazione periodica degli elettroliti sierici deve essere effettuata ad intervalli adeguati in questi pazienti. Una particolare attenzione deve essere riservata a pazienti con cardiopatia ischemica o disturbi cerebrovascolari nei quali una eccessiva caduta pressoria può portare a un infarto miocardico o a un evento cerebrovascolare. Ipotensione sintomatica è stata osservata in pazienti con scompenso cardiaco, associato o meno a insufficienza renale.

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

##### **Compromissione della funzionalità renale**

Enalapril maleato/idroclorotiazide 20 mg/12,5 mg non deve essere somministrato a pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina  $< 80$  ml/min e  $> 30$  ml/min) finché la titolazione di enalapril non abbia dimostrato la necessità del dosaggio presente in questa formulazione (vedere paragrafo 4.2).

In alcuni pazienti ipertesi senza precedente nefropatia visibile si è rilevato un aumento dell'urea e della creatinina ematica durante la somministrazione concomitante di enalapril ed un diuretico (vedere Enalapril Maleato, Compromissione della funzionalità renale; Idroclorotiazide, Compromissione della funzionalità renale al paragrafo 4.4). Se dovesse verificarsi questo caso durante il trattamento con enalapril maleato/idroclorotiazide 20 mg/12,5 mg, la somministrazione dell'associazione deve essere sospesa. In questa situazione si deve allertare della possibilità di una stenosi basale dell'arteria renale (vedere Enalapril Maleato, Ipertensione renovascolare al paragrafo 4.4).

##### **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.

#### Iperpotassiemia

L'associazione di enalapril e un diuretico a basse dosi non esclude l'insorgenza di iperpotassiemia (vedere Enalapril Maleato, Iperpotassiemia al paragrafo 4.4).

#### Litio

In generale l'associazione di litio con enalapril e agenti diuretici è generalmente non raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

#### Lattosio

ENALAPRIL IDROCLOROTIAZIDE EG compresse contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

#### Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

#### **Enalapril Maleato**

##### Stenosi delle valvole aortica e mitrale/cardiomiopatia ipertrofica

Come tutti i vasodilatatori, gli ACE-inibitori devono essere usati con cautela in pazienti con ostruzione del tratto di deflusso aortico oppure della valvola ventricolare sinistra e devono essere evitati in caso di shock cardiogeno ed ostruzione emodinamica significativa.

##### Compromissione della funzionalità 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 prontamente ed adeguatamente trattata, l'insufficienza renale associata alla terapia con enalapril è usualmente reversibile (vedere paragrafo 4.2 e Enalapril Maleato-Idroclorotiazide, Compromissione della funzionalità renale; Idroclorotiazide, Compromissione della funzionalità renale al paragrafo 4.4).

##### Iperensione renovascolare

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

##### Trapianto di rene

Non ci sono esperienze disponibili riguardo la somministrazione di enalapril in pazienti con recente trapianto renale. Per questa ragione il trattamento con enalapril non è raccomandato.

##### Pazienti in emodialisi

L'uso di enalapril è controindicato in pazienti in dialisi a causa di insufficienza renale. Sono state riportate reazioni anafilattoidi nei pazienti in dialisi con membrane ad alto flusso (es. AN69®) e trattati contemporaneamente con un ACE inibitore. Per questi pazienti deve essere preso in considerazione l'impiego di un tipo diverso di membrane per dialisi o di una classe diversa di agenti antiipertensivi.

##### Insufficienza epatica

Raramente, l'uso di ACE inibitori è stato associato ad una sindrome che ha inizio con ittero colestatico o epatite e progredisce fino alla necrosi epatica fulminante e (talora) alla morte. 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 adeguata supervisione medica (vedere Idroclorotiazide, Malattia epatica nel paragrafo 4.4).

#### Neutropenia/agranulocitosi

In pazienti trattati con ACE inibitori sono stati riscontrati casi di neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia. Nei pazienti con funzionalità renale normale e in assenza di altre complicanze, raramente compare neutropenia. Enalapril deve essere somministrato con estrema cautela a pazienti con collagenopatie vascolari, a pazienti trattati con agenti immunosoppressori, con allopurinolo o procainamide, o che presentino una combinazione di questi fattori di complicanze, specialmente in presenza di pre-esistente compromissione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi, che in pochi casi non hanno risposto a una terapia antibiotica intensiva. Se questi pazienti vengono trattati con enalapril si raccomanda di eseguire un controllo periodico della conta dei globuli bianchi e di invitarli a segnalare qualunque episodio di infezione.

#### Iperkaliemia

In alcuni pazienti in terapia con ACE inibitori, enalapril incluso, è stato segnalato un aumento delle concentrazioni sieriche di potassio. Gli ACE-inibitori possono provocare iperkaliemia poiché inibiscono il rilascio di aldosterone. Tale effetto non è solitamente significativo nei pazienti con una funzione renale nella norma. Tuttavia, nei pazienti con una funzione renale compromessa, età (> 70 anni), diabete mellito, eventi intercorrenti in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica e/o nei pazienti che assumono integratori di potassio (inclusi sostituti del sale), diuretici risparmiatori del potassio (per esempio, spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), eparina, trimetoprim o cotrimoxazolo, noto anche come trimetoprim/sulfametoxazolo e soprattutto antagonisti dell'aldosterone o bloccanti del recettore dell'angiotensina, si può verificare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori del potassio e i bloccanti del recettore dell'angiotensina devono essere usati con cautela nei pazienti in terapia con ACE-inibitori e si devono contestualmente monitorare il potassio sierico e la funzione renale (vedere paragrafo 4.5). L'iperpotassiemia può causare gravi aritmie, talvolta ad esito fatale.

#### Ipoglicemia

In pazienti diabetici trattati con antidiabetici orali o insulina che iniziano una terapia con un ACE-inibitore, si deve tenere sotto stretto controllo la glicemia, specialmente durante il primo mese di trattamento (vedere Idroclorotiazide, Effetti metabolici e endocrini nel paragrafo 4.4 e 4.5).

#### Ipersensibilità/angioedema

Edema angioneurotico del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe è stato riportato in pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, incluso enalapril. Questo può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. In tali casi, enalapril maleato/idroclorotiazide 20 mg/12,5 mg deve essere prontamente sospeso e si deve istituire un appropriato monitoraggio per assicurarsi della completa risoluzione dei sintomi prima di dimettere il paziente. Nei casi in cui l'edema sia limitato al volto e alle labbra la condizione si è generalmente risolta senza trattamento, i pazienti possono richiedere una osservazione prolungata, sebbene gli antistaminici siano stati utili nell'alleviare i sintomi.

Molto raramente l'edema angioneurotico associato a un edema laringeo può essere fatale. In pazienti con coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe si può verificare ostruzione delle vie aeree, specialmente in pazienti con una storia di chirurgia delle vie aeree. Qualora siano interessate lingua, glottide o laringe, che probabilmente causano un'ostruzione delle vie aeree, deve essere prontamente somministrata una appropriata terapia, che può comprendere una soluzione di epinefrina 1:1000 sottocute (da 0,3 ml a 0,5 ml) e/o deve essere assicurato il mantenimento della pervietà delle vie aeree.

È stato riportato che pazienti di razza nera che assumono ACE-inibitori hanno una incidenza più elevata di angioedema rispetto ai pazienti di razza non nera. Comunque, generalmente sembra che i pazienti di razza nera possano presentare un rischio maggiore di angioedema.

Pazienti con pregressi episodi di angioedema non correlato al trattamento con ACE inibitori possono presentare un rischio maggiore di angioedema quando trattati con un ACE inibitore (vedere anche paragrafo 4.3).

I pazienti in trattamento concomitante con un ACE inibitore e un inibitore della neprilisina (ad es. sacubitril, racecadotril) possono essere maggiormente a rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.5). L'associazione di enalapril con sacubitril/valsartan è controindicata a causa del maggior rischio che si sviluppi angioedema (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere iniziato prima che siano trascorse 36 ore dall'assunzione dell'ultima dose di enalapril. Se il trattamento con sacubitril/valsartan viene interrotto, la terapia con enalapril non deve essere iniziata prima che siano trascorse 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

L'uso concomitante di ACE-inibitori e racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (rigonfiamento delle vie aeree o della lingua, associato o meno a difficoltà respiratorie) (vedere paragrafo 4.5). Occorre cautela nell'iniziare la terapia con racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin in un paziente che sta già assumendo un ACE-inibitore.

#### Reazioni anafilattoidi durante desensibilizzazione agli imenotteri

Raramente, pazienti in terapia con ACE-inibitori hanno riportato reazioni anafilattoidi con pericolo di morte, durante desensibilizzazione con veleno di imenotteri.

Queste reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente la terapia con ACE inibitori prima di ogni desensibilizzazione.

#### Reazioni anafilattoidi in corso di aferesi LDL

Raramente pazienti in trattamento con ACE inibitori sottoposti ad aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destran solfato sviluppano reazioni anafilattoidi pericolose per la vita. Queste reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente la terapia con ACE inibitori prima di ogni aferesi.

#### Tosse

In seguito alla somministrazione di ACE inibitori è stata riportata la tosse. Caratteristicamente questa tosse è non-produttiva, persistente e si risolve alla sospensione del trattamento. La tosse indotta dagli ACE inibitori deve essere tenuta in considerazione nel porre diagnosi differenziale di tosse.

#### Intervento chirurgico/anestesia

Nei pazienti sottoposti ad interventi chirurgici importanti o durante anestesia con agenti che provocano ipotensione, l'enalapril blocca la formazione di angiotensina II secondaria al rilascio compensatorio di renina. Se si manifesta ipotensione e la si ritiene correlata al suddetto 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 diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

#### Differenze etniche

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

#### Idroclorotiazide

#### Compromissione della funzionalità renale

I tiazidici possono non essere i diuretici appropriati per l'uso in pazienti con insufficienza renale e sono inefficaci a valori di clearance della creatinina di 30 ml/min. o al di sotto (es. moderata o grave insufficienza renale) (vedere paragrafo 4.2 e Enalapril Maleato-Idroclorotiazide, Compromissione della funzionalità renale; Enalapril Maleato, Compromissione della funzionalità renale al paragrafo 4.4).

#### Malattia epatica

I tiazidici devono essere usati con prudenza in pazienti con compromessa funzionalità epatica o malattia epatica progressiva, poiché minime alterazioni del bilancio idrico-elettrolitico possono precipitare il coma epatico (vedere Enalapril Maleato, Insufficienza epatica al paragrafo 4.4).

#### Effetti metabolici e endocrini

La terapia con diuretici tiazidici può compromettere la tolleranza del glucosio. Nei pazienti diabetici può essere necessario adattare il dosaggio degli agenti ipoglicemici inclusa l'insulina (vedere Enalapril Maleato, Ipoglicemia al paragrafo 4.4).

Aumenti nei livelli di colesterolo e trigliceridi sono stati associati alla terapia diuretica a base di tiazidici; alla dose di 12,5 mg idroclorotiazide non sono stati tuttavia segnalati effetti, se non minimi. Inoltre, nell'ambito di studi clinici con 6 mg di idroclorotiazide, non sono stati segnalati effetti clinicamente significativi su glucosio, colesterolo, trigliceridi, sodio, magnesio o potassio.

La terapia con tiazidici è stata associata allo sviluppo di iperuricemia e/o gotta in alcuni pazienti. Questo effetto iperuricemico sembra essere dose-correlato, e non è clinicamente significativo alla dose di 6 mg di idroclorotiazide. L'enalapril può inoltre aumentare l'escrezione di acido urico attenuando in questo modo l'effetto iperuricemico dell'idroclorotiazide.

Come nel caso di qualsiasi paziente sottoposto a terapia diuretica la determinazione periodica degli elettroliti sierici deve essere effettuata ad intervalli adeguati.

I tiazidici (incluso l'idroclorotiazide) possono provocare squilibrio idrico o elettrolitico (ipopotassiemia, iponatriemia e alcalosi ipocloremica). I segni premonitori dello squilibrio idrico o elettrolitico sono xerostomia, sete, debolezza, letargia, sonnolenza, agitazione, crampi o dolore muscolare, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastro-intestinali tipo nausea e vomito.

Sebbene l'ipopotassiemia si possa sviluppare con l'impiego dei diuretici tiazidici, la terapia concomitante con enalapril può ridurre l'ipopotassiemia indotta dai diuretici. Il rischio di ipopotassiemia è altissimo nei pazienti con cirrosi epatica, in pazienti con diuresi veloce, in pazienti con assunzione orale inadeguata di elettroliti e in pazienti in terapia concomitante con corticosteroidi o ACTH (vedere paragrafo 4.5).

Iponatriemia può aversi in pazienti edematosi col tempo caldo. Un deficit di cloruri è normalmente lieve e non necessita solitamente di trattamento.

I tiazidici possono diminuire l'escrezione urinaria di calcio e provocare l'incremento leggero e intermittente di calcio sierico in assenza di patologie note nel metabolismo del calcio. Un'ipercalcemia marcata può essere prova di latente iperparatiroidismo. I tiazidici devono essere sospesi prima di controllare la funzionalità delle paratiroidi.

È stato osservato che i tiazidici aumentano l'escrezione urinaria di magnesio, la quale può portare a ipomagnesiemia.

#### Patologie dell'occhio

Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario:

I farmaci sulfamidici o derivati da sulfamidici possono causare una reazione idiosincrasica che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi riguardano l'insorgenza acuta di una diminuzione nell'acuità visiva o di dolore oculare, che tipicamente insorgono entro ore fino a settimane dall'inizio della terapia con il farmaco. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare a perdita permanente della vista. Il trattamento primario è

l'interruzione più rapida possibile dell'idroclorotiazide. Può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico nel caso la pressione intraoculare si mantenga non controllata. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere una storia di allergia ai sulfamidici o alla penicillina.

#### Test anti-doping

L'idroclorotiazide contenuto in questo medicinale può condurre a un risultato positivo dell'analisi del test anti-doping.

#### Ipersensibilità

In pazienti che ricevono tiazidici possono comparire reazioni di sensibilizzazione con o senza un'anamnesi di allergia o asma bronchiale. La possibilità di esacerbazione o attivazione di lupus eritematoso sistemico è stata segnalata con l'uso di tiazidici.

#### Cancro della pelle non melanoma

In due studi epidemiologici basati sui dati del Registro nazionale dei tumori danese è stato osservato un aumento del rischio di cancro della pelle non-melanoma (NMSC) [carcinoma basocellulare (BCC) e carcinoma a cellule squamose (SCC)] associato all'aumento cumulativo della dose di idroclorotiazide assunta. L'effetto fotosensibilizzante dell'idroclorotiazide potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC.

I pazienti che assumono idroclorotiazide devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di idroclorotiazide nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

#### Tossicità respiratoria acuta

Dopo l'assunzione di idroclorotiazide sono stati segnalati casi severi molto rari di tossicità respiratoria acuta, compresa la sindrome da distress respiratorio acuto (*acute distress respiratory syndrome*, ARDS). L'edema polmonare si sviluppa generalmente entro pochi minuti od ore dall'assunzione di idroclorotiazide.

All'esordio i sintomi comprendono dispnea, febbre, deterioramento polmonare e ipotensione. Se si sospetta la diagnosi di ARDS, ENALAPRIL IDROCLOROTIAZIDE EG deve essere interrotto e deve essere somministrato un trattamento appropriato. Non deve essere somministrato idroclorotiazide a pazienti che in precedenza hanno manifestato ARDS in seguito all'assunzione di idroclorotiazide.

### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### **Enalapril Maleato-Idroclorotiazide**

##### Duplici 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 antipertensivi

L'uso concomitante di questi agenti può ulteriormente potenziare gli effetti ipotensivi dell'enalapril e dell'idroclorotiazide. La somministrazione contemporanea di nitroglicerina e altri nitrati o altri vasodilatatori può ridurre ulteriormente la pressione sanguigna.

##### Litio

Durante la somministrazione concomitante di litio ed ACE-inibitori sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare il già alto rischio di tossicità da litio con gli ACE-inibitori.

L'uso di enalapril maleato/idroclorotiazide 20 mg/12,5 mg con il litio non è raccomandato, tuttavia se l'associazione risulta necessaria, deve essere eseguito un accurato monitoraggio dei livelli sierici di litio (vedere paragrafo 4.4).

#### Farmaci antinfiammatori non steroidei inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (COX-2)

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

La co-somministrazione di FANS (inclusi gli inibitori della COX-2) e antagonisti del recettore dell'angiotensina II o ACE-inibitori hanno un effetto additivo sull'aumento del potassio sierico e possono dare luogo a deterioramento della funzionalità renale. Tali effetti sono generalmente reversibili. Raramente, potrebbe manifestarsi un'insufficienza renale acuta, specialmente nei pazienti con funzionalità renale compromessa (quali gli anziani o i pazienti volume-depleti, inclusi quelli in trattamento diuretico). Pertanto, la combinazione deve essere somministrata con cautela nei pazienti con funzionalità renale compromessa.

#### **Enalapril Maleato**

##### *Diuretici risparmiatori del potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio*

Sebbene il potassio sierico si mantenga generalmente nei limiti della norma, in alcuni pazienti trattati con enalapril si può sviluppare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori del potassio (come spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono determinare aumenti significativi del potassio sierico. Occorre esercitare la debita cautela anche nel somministrare enalapril in concomitanza con altri agenti che aumentano il potassio sierico, come trimetoprim e cotrimoxazolo (trimetoprim/sulfametoxazolo), in quanto è noto che trimetoprim agisce da diuretico risparmiatore del potassio come l'amiloride. L'associazione di enalapril con i farmaci sopra citati non è pertanto raccomandata. Se è indicato l'uso concomitante, occorre esercitare la debita cautela e monitorare frequentemente il potassio sierico.

##### *Ciclosporina*

Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori e ciclosporina si può manifestare iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

##### *Eparina*

Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori ed eparina si può manifestare iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

#### Diuretici (tiazidici o diuretici dell'ansa)

Il precedente trattamento con alti dosaggi di diuretici può dare luogo a deplezione del volume 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 sospendendo il diuretico, aumentando il volume o l'assunzione di sali o instaurando una terapia con enalapril a basso dosaggio.

#### Antidepressivi triciclici/antipsicotici/narcotici

La somministrazione concomitante di taluni anestetici, antidepressivi triciclici e antipsicotici con ACE inibitori può provocare una ulteriore diminuzione della pressione sanguigna (vedere paragrafo 4.4).

#### Simpaticomimetici

Gli agenti simpaticomimetici possono ridurre l'efficacia antiipertensiva degli ACE inibitori (vedere paragrafo 4.5).



### Agenti antidiabetici

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE inibitori e farmaci antidiabetici (insulina, agenti ipoglicemizzanti orali) può provocare una eccessiva riduzione del glucosio nel sangue con rischio di ipoglicemia. La comparsa di tale fenomeno sembra essere più probabile durante le prime settimane di trattamento combinato e in pazienti con disfunzione renale (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

### Alcol

L'alcol potenzia l'effetto ipotensivo degli ACE-Inibitori (vedere paragrafo 4.5).

### Acido acetilsalicilico, trombolitici e beta-bloccanti

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

### Oro

Sono state riportate raramente reazioni nitritoidi (sintomi di arrossamento del volto, nausea, vomito e ipotensione) in pazienti in terapia con oro per via iniettabile (aurotiomalato di sodio) e trattati contemporaneamente con un ACE-inibitore, compreso l'enalapril.

### *Medicinali che aumentano il rischio di angioedema*

L'uso concomitante di ACE-inibitori e racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

### Inibitori della neprilisina

I pazienti in trattamento concomitante con un ACE inibitore e un inibitore della neprilisina (ad es. sacubitril, racecadotril) possono essere maggiormente a rischio di sviluppare angioedema (vedere paragrafo 4.4). L'uso concomitante di enalapril con sacubitril/valsartan è controindicato, poiché l'inibizione concomitante di neprilisina e ACE può aumentare il rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere iniziato prima che siano trascorse 36 ore dall'assunzione dell'ultima dose di enalapril. La terapia con enalapril non deve essere iniziata prima che siano trascorse 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

### Idroclorotiazide

#### Rilassanti non depolarizzanti della muscolatura scheletrica

I tiazidici possono aumentare la risposta alla tubocurarina.

### Alcol, barbiturici e oppioidi analgesici

Può verificarsi un potenziamento dell'ipotensione ortostatica (vedere paragrafo 4.5).

### Farmaci antidiabetici (agenti orali e insulina)

Può essere necessario un adattamento posologico (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

### Resine di colestiramina e colestipolo

In presenza di resine a scambio anionico l'assorbimento dell'idroclorotiazide potrebbe risultare compromesso. Dosi singole di colestiramina o di colestipolo legano l'idroclorotiazide e ne riducono l'assorbimento nel tratto gastrointestinale rispettivamente del 85 e 43 per cento.

### Aumento dell'intervallo QT (ad esempio chinidina, procainamide, amiodarone, sotalolo)

Aumentato rischio di torsioni di punta.

### Glicosidi digitalici

L'ipopotassiemia può sensibilizzare o esagerare la risposta del cuore agli effetti tossici della digitale (si può ad esempio manifestare una maggiore irritabilità ventricolare).

### Corticosteroidi, ACTH

Intensificata deplezione elettrolitica, in particolare ipopotassiemia.

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

L'idroclorotiazide può causare un aumento delle perdite di potassio e/o magnesio.

Amine pressorie (ad es. noradrenalina)

Si potrebbe verificare una diminuzione dell'effetto delle amine pressorie (vedere paragrafo 4.5).

Farmaci citotossici (ad es. ciclofosfamide, metotressato)

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

Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

#### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### **Gravidanza**

###### ACE-inibitori

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

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

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

È noto che nella donna l'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo e terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3). Si è verificato oligoidramnios materno, che presumibilmente rappresenta una diminuita funzionalità renale fetale, e può causare contrazioni degli arti, deformazioni cranio-facciali e sviluppo del polmone ipoplasico.

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

I neonati le cui madri abbiano assunto ACE inibitori devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

###### Idroclorotiazide

C'è una limitata esperienza riguardo l'uso di idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre. Studi animali sono insufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. Sulla base del meccanismo d'azione farmacologico di idroclorotiazide il suo utilizzo durante il secondo e terzo trimestre può compromettere la perfusione fetoplacentare e può causare effetti fetali e neonatali, come ittero, disturbi dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere usato per l'edema gestazionale, ipertensione gestazionale o preeclampsia a causa del rischio di diminuzione del volume plasmatico e ipoperfusione placentare, senza un benefico effetto sul decorso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere utilizzato per l'ipertensione essenziale nelle donne in gravidanza, tranne in rare situazioni in cui nessun altro trattamento potrebbe essere utilizzato.

## Allattamento

### Enalapril

Limitati dati di farmacocinetica dimostrano concentrazioni molto basse nel latte materno (vedere paragrafo 5.2). Sebbene queste concentrazioni sembrano essere clinicamente irrilevanti, l'uso di ENALAPRIL IDROCLOROTIAZIDE EG in allattamento non è raccomandato per i neonati pretermine nelle prime settimane dopo il parto, a causa del rischio ipotetico di effetti cardiovascolari e renali e perché non c'è abbastanza esperienza clinica. Nei neonati più grandi, se ritenuto necessario per la madre, ENALAPRIL IDROCLOROTIAZIDE EG può essere assunto durante l'allattamento, ma in questo caso il neonato deve essere seguito per la possibile comparsa di effetti avversi.

### Idroclorotiazide

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

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

Quando si guidano veicoli o si opera su macchinari si deve prendere in considerazione che occasionalmente possono insorgere capogiri o stanchezza (vedere paragrafo 4.8).

#### 4.8. Effetti indesiderati

Enalapril maleato/idroclorotiazide 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 l'interruzione della terapia.

Gli effetti indesiderati più comuni riportati durante lo studio clinico con enalapril maleato/idroclorotiazide sono stati cefalea e tosse.

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati per enalapril maleato/idroclorotiazide, enalapril da solo o idroclorotiazide da solo, in corso di studi clinici o dopo la commercializzazione del farmaco:

**Tabella 1. Effetti indesiderati di enalapril maleato/idroclorotiazide**

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ( $\geq 1/10$ )	Comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )	Raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )	Molto raro ( $< 1/10.000$ )	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<i>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</i>						Cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			Anemia (comprese anemia aplastica ed emolitica)	Neutropenia, diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito, trombocitopenia, agranulocitosi, depressione midollare, leucopenia, pancitopenia, linfadenopatia, malattie autoimmuni		
<b>Patologie endocrine</b>						Sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH).
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		Ipotassiemia, aumento del colesterolo, aumento dei trigliceridi, iperuricemia	Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4), ipomagnesiemia, gotta**.	Aumento del glucosio ematico.	Ipercalcemia (vedere paragrafo 4.4)	
<b>Patologie del sistema nervoso e disturbi psichiatrici</b>		Cefalea, depressione, sincope, alterazione del senso del gusto	Confusione, sonnolenza, insonnia, nervosismo, parestesia, vertigini, riduzione della libido**	Sogni anormali, disturbi del sonno, paresi (secondaria a ipotassiemia)		
<b>Patologie dell'occhio</b>	Vision e offuscata					Versamento coroideale, miopia transitoria, glaucoma acuto ad angolo chiuso
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>			Tinnito			

<b>Patologie cardiache e vascolari</b>	Capogiri	Ipotensione, ipotensione ortostatica, disturbi del ritmo cardiaco, angina pectoris, tachicardia	Rossore, palpitazioni, infarto del miocardio o accidente cerebrovascolare*, possibilmente secondario a ipotensione eccessiva in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	Fenomeno di Raynaud		
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Tosse	Dispnea	Rinorrea, mal di gola e raucedine, broncospasmo/asma	Infiltrati polmonari, distress respiratorio (inclusi polmonite ed edema polmonare), rinite, alveolite allergica/polmonite eosinofila	Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) (vedere paragrafo 4.4)	
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Nausea	Diarrea, dolore addominale	Ileo, pancreatite, vomito, dispepsia, stipsi, anoressia, irritazioni gastriche, bocca secca, ulcera peptica, flatulenza**	Stomatite/ulcerazioni aftose, glossite	Angioedema intestinale	
<b>Patologie epatobiliari</b>				Insufficienza epatica, necrosi epatica (può essere fatale), epatite – epatocellulare o colestatica, ittero, colecistite (in particolare in pazienti con colelitiasi preesistente)		
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Eruzione cutanea (esantema), ipersensibilità/edema angioneurotico: sono stati	Diaforesi, prurito, orticaria, alopecia	Eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa, necrolisi		È stato riportato un complesso di sintomi che può includere alcune o

		riportati edema angioneurotico del volto, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe (vedere paragrafo 4.4)		epidermica tossica, porpora, lupus eritematoso cutaneo, eritrodermia, pemfigo		tutte le seguenti condizioni: febbre, sierosite, vasculite, mialgia/miosite, artralgia/artrite, positività per gli anticorpi antinucleo, VES elevata, eosinofilia e leucocitosi. Eruzione cutanea, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa</b>		Crampi muscolari***	Artralgia**			
<b>Patologie renali e urinarie</b>			Disfunzione renale, insufficienza renale, proteinuria	Oliguria, nefrite interstiziale		
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>			Impotenza	Ginecomastia		
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Astenia	Dolore toracico affaticamento	Malessere, febbre			
<b>Esami diagnostici</b>		Iperkaliemia, aumenti della creatinina sierica	Aumenti della uremia, iponatriemia	Aumenti degli enzimi epatici, aumenti della bilirubinemia		

\* Le percentuali d'incidenza sono state comparate a quelle del placebo e dei gruppi di controllo attivi negli studi clinici.

\*\* Osservato solo con dosi di idroclorotiazide da 12,5 mg e 25 mg

\*\*\* La frequenza dei crampi muscolari come comune riguarda dosi di idroclorotiazide da 12,5 mg e 25 mg, mentre la frequenza dell'evento non è comune quando si riferisce a dosi di idroclorotiazide da 6 mg.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Cancro cutaneo non melanoma*

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

#### 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### **4.9. Sovradosaggio**

Non sono disponibili specifiche informazioni circa il trattamento di un sovradosaggio di enalapril maleato/idroclorotiazide 20 mg/12,5 mg. Il trattamento è sintomatico e di supporto. Enalapril maleato/idroclorotiazide 20 mg/12,5 mg deve essere sospeso ed il paziente attentamente monitorato. Le misure suggerite consistono nell'induzione dell'emese, nella somministrazione di carbone attivato e di un lassativo se l'ingestione è recente e nella correzione della disidratazione, dello squilibrio elettrolitico e dell'ipotensione tramite procedure stabilite.

#### Enalapril maleato

Il più evidente sintomo di sovradosaggio riportato fino ad oggi è una grave ipotensione che si verifica in seguito alla inibizione del sistema renina-angiotensina circa sei ore dopo l'assunzione delle compresse e stupore. I sintomi associati al sovradosaggio con ACE inibitori possono includere shock circolatorio, alterazione degli elettroliti, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, senso di vertigine, ansia e tosse. Dopo l'assunzione di rispettivamente 300 e 440 mg di enalapril maleato sono state osservate concentrazioni di enalaprilato in siero da 100 a 200 volte più alte rispetto a quanto solitamente riscontrato dopo la somministrazione di dosi terapeutiche.

In caso di sovradosaggio si consiglia il trattamento con una infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Se si manifesta ipotensione il paziente deve essere posizionato come in caso di shock. Ove disponibile, deve essere anche preso in considerazione il trattamento con angiotensina II per infusione e/o catecolamine per via endovenosa. Se l'ingestione è recente devono essere messe in atto misure per eliminare l'enalapril maleato (quali vomito, lavanda gastrica, somministrazione di adsorbenti e solfato di sodio). L'enalaprilato può essere rimosso dalla circolazione generale attraverso emodialisi (vedere paragrafo 4.4). La terapia con pacemaker è indicata per la bradicardia resistente alla terapia. Si devono controllare continuamente i segni vitali, gli elettroliti del siero e le concentrazioni della creatinina.

#### Idroclorotiazide

I segni e sintomi più comunemente osservati sono quelli causati dalla deplezione elettrolitica (ipopotassiemia, ipocloremia, iponatriemia) e la disidratazione secondaria ad una diuresi eccessiva. Se è stata somministrata anche digitale, l'ipopotassiemia può accentuare le aritmie cardiache.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori, associazioni; Enalapril e diuretici  
Codice ATC: C09B A02

Enalapril maleato/idroclorotiazide 20 mg/12,5 mg è una formulazione di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (enalapril maleato) e di un diuretico (idroclorotiazide) che è efficace nel trattamento dell'ipertensione.

L'enzima di conversione dell'angiotensina (Angiotensin Converting Enzyme, ACE) è una peptididipeptidasi che catalizza la conversione dell'angiotensina I nella sostanza ad azione pressoria, angiotensina II. Dopo l'assorbimento, l'enalapril viene idrolizzato ad enalaprilato, che inibisce l'ACE. L'inibizione dell'ACE provoca una riduzione dell'angiotensina II nel plasma che conduce ad un aumento di attività della renina plasmatica (dovuta alla rimozione del feedback negativo del rilascio di renina) e ad una ridotta secrezione di aldosterone.

L'idroclorotiazide è un agente diuretico e antipertensivo che aumenta l'attività della renina plasmatica. Il meccanismo dell'effetto antipertensivo dei tiazidici è sconosciuto. L'idroclorotiazide di solito non influenza la normale pressione sanguigna.

Enalapril maleato/idroclorotiazide svolge un'attività sia antipertensiva che diuretica. Enalapril maleato e idroclorotiazide sono stati usati sia individualmente che insieme per il trattamento dell'ipertensione. Sebbene 6 mg di idroclorotiazide da soli non producano un effetto antipertensivo clinicamente significativo rispetto al placebo, quando 6 mg di idroclorotiazide vengono combinati con enalapril si ottiene un effetto clinicamente sinergico sulla pressione sanguigna. L'effetto sulla riduzione della pressione sanguigna è significativamente maggiore di quello osservato con l'enalapril somministrato da solo. Inoltre, l'effetto antipertensivo di enalapril maleato/idroclorotiazide si mantiene per almeno 24 ore.

L'ACE è identico alla kininasi II. Di conseguenza l'enalapril può anche bloccare la degradazione della bradichinina, un potente vasodepressore peptidico. Tuttavia il ruolo di quest'ultimo negli effetti terapeutici di enalapril è ancora da chiarire.

#### Meccanismo d'azione

Benché il meccanismo attraverso il quale l'enalapril abbassa la pressione arteriosa sembri principalmente costituito dalla soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, l'enalapril svolge un'azione antipertensiva anche in pazienti con ipertensione a bassa renina.

#### Effetti farmacodinamici

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

L'ipotensione posturale sintomatica è rara. In alcuni pazienti raggiungere una riduzione pressoria ottimale può richiedere diverse settimane di terapia. Una brusca sospensione di enalapril maleato non è associata ad un rapido aumento della pressione arteriosa.

Un'efficace inibizione dell'attività dell'ACE in genere si verifica 2-4 ore dopo somministrazione orale di una singola dose di enalapril. L'inizio dell'attività antipertensiva si osserva di solito dopo un'ora e l'attività massima viene raggiunta 4-6 ore dopo la somministrazione. La durata dell'effetto è dose-correlata. È stato dimostrato, tuttavia, che alle dosi raccomandate gli effetti antipertensivi ed emodinamici vengono mantenuti per almeno 24 ore.

In studi emodinamici con enalapril in pazienti con ipertensione essenziale, la riduzione pressoria è accompagnata da una riduzione delle resistenze arteriose periferiche con un incremento della gittata cardiaca ed una variazione scarsa o nulla della frequenza cardiaca. In seguito alla somministrazione di enalapril maleato si è verificato un aumento del flusso ematico renale; mentre la velocità di filtrazione glomerulare è rimasta immutata. Non è stata dimostrata evidenza di ritenzione di sodio o acqua. Tuttavia, nei pazienti che già prima del trattamento presentavano una velocità di filtrazione glomerulare bassa, questa di solito aumentava.

Il trattamento antipertensivo con enalapril porta ad una significativa regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra con mantenimento della performance sistolica del ventricolo sinistro.



L'effetto della combinazione a dose fissa di enalapril e idroclorotiazide sulla morbilità e mortalità non è stato studiato.

#### Duplici blocchi

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. VANEPHRON-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.

#### *Cancro della pelle non melanoma*

Sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra idroclorotiazide e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71.533 casi di BCC e 8.629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1.430.833 e 172.462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di idroclorotiazide (dose cumulativa  $\geq 50.000$  mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'idroclorotiazide: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63.067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (*risk-set sampling*). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95% CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~25.000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100.000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

## **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

L'enalapril maleato somministrato per via orale viene rapidamente assorbito, raggiungendo concentrazioni seriche di picco di enalapril entro un'ora dalla somministrazione. Sulla base del recupero urinario, la percentuale di enalapril assorbito dopo somministrazione orale di enalapril maleato è circa il 60%.

L'assorbimento di enalapril per via orale non viene influenzato dalla presenza di cibo nel tratto gastrointestinale

In seguito all'assorbimento, l'enalapril orale viene rapidamente ed ampiamente idrolizzato ad enalaprilato, un potente inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Le concentrazioni seriche di picco dell'enalaprilato si osservano dalle 3 alle 4 ore dopo una dose orale di enalapril maleato. I principali composti nelle urine sono l'enalaprilato, che rappresenta circa il 40% della dose, e l'enalapril immodificato. A parte la conversione ad enalaprilato, non c'è evidenza di un significativo metabolismo di enalapril. Il profilo delle concentrazioni seriche di enalaprilato mostra una prolungata fase terminale, apparentemente associata al legame con l'ACE. In soggetti con normale funzionalità renale, lo stadio stazionario della concentrazione serica di enalaprilato viene raggiunto in quarta giornata di somministrazione di enalapril. L'entità di assorbimento e di idrolisi dell'enalapril sono simili per tutte le dosi comprese nel range terapeutico raccomandato.

#### Distribuzione

Nell'arco dell'intervallo delle concentrazioni rilevanti dal punto di vista terapeutico, il legame dell'enalaprilato alle proteine plasmatiche non supera il 60%.

#### Biotrasformazione

A parte la conversione ad enalaprilato, non è stato evidenziato un significativo metabolismo dell'enalapril. L'idroclorotiazide non viene metabolizzato ma viene eliminato rapidamente per via renale.

#### Eliminazione

L'escrezione di enalapril è principalmente renale. I principali composti presenti nelle urine sono l'enalaprilato, che rappresenta il 40% della dose, e l'enalapril immodificato (circa il 20%). L'idroclorotiazide non viene metabolizzato ma viene eliminato rapidamente per via renale. Almeno il 61% della dose orale viene eliminato immodificato entro le 24 ore.

#### Compromissione renale

L'esposizione di enalapril ed enalaprilato è aumentata nei pazienti con insufficienza renale. Nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina 40-60 ml/min) l'AUC di enalaprilato allo stato stazionario era circa due volte superiore rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale in seguito alla somministrazione di 5 mg una volta al giorno. Nell'insufficienza renale grave (clearance della creatinina  $\leq 30$  ml/min), l'AUC era aumentata di circa 8 volte. L'emivita effettiva di enalaprilato dopo dosi multiple di enalapril maleato è prolungata a questo livello di insufficienza renale e il tempo per raggiungere lo stato stazionario è ritardato (vedere paragrafo 4.2). L'enalaprilato può essere rimosso dalla circolazione generale mediante emodialisi. La clearance per dialisi è 62 ml/min.

#### 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  $\mu$ g/L (intervallo 0,54 a 5,9  $\mu$ g/L) dopo 4-6 ore dalla dose. Il valore medio del picco di enalaprilato era 1,7  $\mu$ g/L (intervallo 1,2 a 2,3  $\mu$ g/L); i picchi si verificavano in momenti diversi nell'arco delle 24 ore. Usando i dati del livello di picco nel latte la massima quantità ingerita stimata da un neonato allattato esclusivamente al seno sarebbe circa 0,16% della dose materna aggiustata per il peso. Una donna che aveva preso una dose orale di 10 mg al giorno di enalapril per 11 mesi aveva livelli di picco di enalapril nel latte di 2  $\mu$ g/L 4 ore dopo la dose e livelli di picco di enalaprilato di 0,75  $\mu$ g/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  $\mu$ g/L e 0,63  $\mu$ g/L rispettivamente.

I livelli di enalaprilato nel latte erano irrilevabili ( $< 0.2 \mu$ g/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

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici di sicurezza non mettono in rilievo rischi speciali 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 ha effetti sulla fertilità e sulla performance riproduttiva nel ratto e 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 nel tasso di decessi nella prole durante l'allattamento. È stato dimostrato che il composto attraversa la placenta ed è secreto nel latte. Gli

inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, come classe, hanno dimostrato di essere fetotossici (causano lesioni e/o morte del feto) quando somministrati nel secondo o terzo trimestre. L'idroclorotiazide attraversa la placenta ma non la barriera ematoencefalica.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato  
Amido di mais  
Amido pregelatinizzato  
Talco  
Sodio bicarbonato  
Magnesio stearato

### **6.2. Incompatibilità**

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 in alluminio laminato OPA/PVC  
10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 200 e 250 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EG S.p.A. Via Pavia, 6 - 20136 Milano

## **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Enalapril Idroclorotiazide EG 20/12,5 mg compresse, 10 cpr	AIC n. 037371010
Enalapril Idroclorotiazide EG 20/12,5 mg compresse, 14 cpr	AIC n. 037371022
Enalapril Idroclorotiazide EG 20/12,5 mg compresse, 20 cpr	AIC n. 037371034
Enalapril Idroclorotiazide EG 20/12,5 mg compresse, 28 cpr	AIC n. 037371046
Enalapril Idroclorotiazide EG 20/12,5 mg compresse, 30 cpr	AIC n. 037371059
Enalapril Idroclorotiazide EG 20/12,5 mg compresse, 50 cpr	AIC n. 037371061
Enalapril Idroclorotiazide EG 20/12,5 mg compresse, 56 cpr	AIC n. 037371073
Enalapril Idroclorotiazide EG 20/12,5 mg compresse, 60 cpr	AIC n. 037371085
Enalapril Idroclorotiazide EG 20/12,5 mg compresse, 90 cpr	AIC n. 037371097

Enalapril Idroclorotiazide EG 20/12,5 mg compresse, 98 cpr	AIC n. 037371109
Enalapril Idroclorotiazide EG 20/12,5 mg compresse, 100 cpr	AIC n. 037371111
Enalapril Idroclorotiazide EG 20/12,5 mg compresse, 120 cpr	AIC n. 037371147
Enalapril Idroclorotiazide EG 20/12,5 mg compresse, 200 cpr	AIC n. 037371123
Enalapril Idroclorotiazide EG 20/12,5 mg compresse, 250 cpr	AIC n. 037371135

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

30 Novembre 2007

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco