

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ENALAPRIL/IDROCLOROTIAZIDE EG STADA 20 mg/6 mg Compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetto noto

Ogni compressa contiene 161,87 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse non rivestite, biconvesse, rotonde, di colore blu chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Ipertensione essenziale, non trattabile adeguatamente con la 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 STADA può verificarsi ipotensione sintomatica; questo è più probabile che si verifichi nei pazienti con ipovolemia o deplezione salina a seguito di una precedente terapia diuretica. La terapia diuretica deve essere interrotta 2 o 3 giorni prima di iniziare il trattamento con ENALAPRIL/IDROCLOROTIAZIDE EG STADA (vedere paragrafo 4.5).

Danno renale

Dato che la dose iniziale di enalapril va da 5 a 10 mg in pazienti con funzionalità renale moderatamente ridotta (clearance della creatinina > 30 ml/min ma < 80 ml/min), ENALAPRIL/IDROCLOROTIAZIDE EG STADA 20 mg/6 mg non è consigliato come terapia iniziale in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4). ENALAPRIL/IDROCLOROTIAZIDE EG STADA 20 mg/6 mg è controindicato in pazienti con una clearance della creatinina ≤ 30 ml/min.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Grave scompenso renale (clearance della creatinina ≤ 30 ml/min).
- Anuria.
- Anamnesi di angioedema in relazione con un precedente trattamento con un ACE-inibitore.
- Edema angioneurotico ereditario o idiopatico.
- Ipersensibilità ai medicinali derivati delle sulfonamidi.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Grave compromissione epatica.
- L'uso concomitante di ENALAPRIL/IDROCLOROTIAZIDE EG STADA con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (VFG < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Associazione con sacubitril/valsartan a causa dell'aumento del rischio di angioedema. Non somministrare ENALAPRIL/IDROCLOROTIAZIDE EG STADA entro 36 ore dal passaggio a sacubitril/valsartan o da sacubitril/valsartan, un medicinale contenente un inibitore della neprilisinasi (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Enalapril Maleato-Idroclorotiazide

Ipotensione e squilibrio dei fluidi elettrolitici

Raramente è stata riscontrata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata. In pazienti ipertesi in terapia con ENALAPRIL/IDROCLOROTIAZIDE EG STADA 20 mg/6 mg, l'ipotensione sintomatica è più probabile che si verifichi se il paziente è volume-depletato, per es. da terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). In tali pazienti deve essere effettuata ad intervalli appropriati una determinazione periodica degli elettroliti sierici.

Si deve prestare particolare attenzione in pazienti con cardiopatia ischemica o patologie cerebrovascolari nei quali una eccessiva caduta della pressione arteriosa può portare a un infarto miocardico o accidenti cerebrovascolari. In pazienti ipertesi con insufficienza cardiaca, con o senza insufficienza renale associata, è stata osservata ipotensione sintomatica.

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/IDROCLOROTIAZIDE EG STADA non deve essere somministrato nei pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina < 80 ml/min e > 30 ml/min), finché la titolazione di enalapril non ha mostrato la necessità della dose presente in questa formulazione (vedere paragrafo 4.2).

In alcuni pazienti ipertesi senza pregressa 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 nel paragrafo 4.4). Dovesse verificarsi questo caso durante il trattamento con ENALAPRIL/IDROCLOROTIAZIDE EG STADA, la somministrazione dell'associazione deve essere sospesa. In questa situazione si deve tenere presente la possibilità di una stenosi dell'arteria renale sottesa (vedere Enalapril maleato, Ipertensione renovascolare nel paragrafo 4.4).

Iperpotassiemia

La combinazione di enalapril e diuretici a basse dosi non esclude la possibilità che si verifichi iperpotassiemia (vedere Enalapril Maleato, Iperpotassiemia nel paragrafo 4.4).

Litio

L'associazione di litio con enalapril e agenti diuretici è generalmente sconsigliata (vedere paragrafo 4.5).

Lattosio

ENALAPRIL/IDROCLOROTIAZIDE EG STADA contiene meno di 200 mg di lattosio per compressa. 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 aortica/cardiomiopatia ipertrofica

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

Compromissione della funzionalità renale

È stata riportata insufficienza renale associata a enalapril e principalmente in pazienti con insufficienza cardiaca grave o malattia renale sottostante, inclusa la stenosi dell'arteria renale. Se diagnosticata prontamente e trattata in maniera adeguata, l'insufficienza renale è nella maggior parte dei casi reversibile, quando associata al trattamento con enalapril (vedere paragrafo 4.2 e Enalapril Maleato-Idroclorotiazide, Compromissione della funzionalità renale; Idroclorotiazide, Compromissione della funzionalità renale al paragrafo 4.4).

Iperensione renovascolare

In pazienti affetti da stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria dell'unico rene funzionante trattati con ACE-inibitori il rischio di ipotensione ed insufficienza renale è maggiore. La funzionalità renale può ridursi con mutamenti solo lievi nella creatinina sierica. In questi pazienti la terapia deve essere iniziata sotto sorveglianza medica e monitoraggio della funzionalità renale.

Trapianto di rene

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

Pazienti in emodialisi

L'impiego di enalapril non è indicato in pazienti che hanno bisogno di dialisi per insufficienza renale. Sono state riportate reazioni anafilattoidi nei pazienti in dialisi con membrane ad alto flusso (es. AN 69®) e trattati contemporaneamente con un ACE inibitore. Per questi pazienti dovrebbe 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, il trattamento con 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 adeguato controllo medico (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 antecedente 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, l'età (> 70 anni), diabete mellito, eventi ricorrenti, 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 (es. 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 provocare aritmie gravi, talvolta fatali.

Ipoglicemia

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

Ipersensibilità/angioedema

Angioedema del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe è stato riportato in pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, incluso enalapril maleato. Questo può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. In tali casi, enalapril deve essere prontamente sospeso e si deve istituire un appropriato monitoraggio per assicurarsi della completa regressione dei sintomi prima di dimettere il paziente. Nei casi in cui l'edema sia limitato alla lingua, senza distress respiratorio, i pazienti possono aver bisogno di un'osservazione prolungata poiché il trattamento con antistaminici e corticosteroidi può non essere sufficiente.

Molto raramente sono stati riportati casi di morte a causa di angioedema associato a edema della laringe o della lingua. Nei pazienti con interessamento di lingua, glottide o laringe è probabile che si verifichi ostruzione delle vie aeree, specialmente in quelli con pregresso intervento chirurgico alle vie aeree. Qualora siano interessate lingua, glottide o laringe, ed è probabile che si verifichi un'ostruzione delle vie aeree, deve essere prontamente somministrata una appropriata terapia 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 etnia nera che ricevono ACE-inibitori, rispetto ai pazienti di etnia bianca, hanno una incidenza più elevata di angioedema. Comunque, in generale, sembra che i pazienti di etnia nera siano più a rischio di angioedema.

Pazienti con pregressi episodi di angioedema non correlato al trattamento con ACE-inibitori possono presentare un rischio maggiore di comparsa 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 pericolose per la vita, durante desensibilizzazione con veleno di imenotteri. Tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente la terapia con ACE-inibitori prima di ogni desensibilizzazione.

Reazioni anafilattoidi in corso di aferesi LDL

Raramente in pazienti in trattamento con ACE-inibitori sottoposti ad aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con dextran solfato hanno sviluppato reazioni anafilattiche pericolose per la vita. Tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente la terapia con ACE-inibitori prima di ogni aferesi.

Tosse

A seguito di somministrazione di ACE-inibitori è stata riportata la comparsa di tosse. Caratteristicamente questa tosse è secca, 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.

Chirurgia/anestesia

Enalapril blocca la formazione di angiotensina II e quindi riduce la capacità dei pazienti sottoposti ad interventi chirurgici importanti o durante anestesia con agenti che provocano ipotensione di compensare attraverso il sistema renina-angiotensina. L'ipotensione 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 immediatamente interrotto 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 nella popolazione nera rispetto alla popolazione non-nera, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di una condizione di bassa renina nella popolazione nera ipertesa.

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 duplici 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.

Idroclorotiazide

Compromissione della funzionalità renale

I diuretici tiazidici possono non essere diuretici adeguati all'uso in pazienti con compromissione renale e sono inefficaci con valori della clearance della creatinina di 30 ml/min o al di sotto (cioè insufficienza renale moderata o grave) (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 ridotta funzionalità epatica o malattia epatica progressiva: minime alterazioni del bilancio idrico-elettrolitico possono infatti precipitare il coma epatico (vedere Enalapril Maleato, Insufficienza epatica al paragrafo 4.4).

Effetti metabolici ed endocrini

La terapia con diuretici tiazidici può compromettere la tolleranza del glucosio. Può essere necessario un aggiustamento del dosaggio degli agenti antidiabetici inclusa insulina (vedere Enalapril Maleato, Ipoglicemia al paragrafo 4.4).

Aumenti nei livelli di colesterolo e trigliceridi possono essere associati alla terapia diuretica a base di tiazidici; comunque, alla dose di 12,5 mg, sono stati riportati effetti minimi o nulli. Inoltre, in studi clinici con 6 mg di idroclorotiazide non è stato riportato alcun effetto significativo sul glucosio, colesterolo, trigliceridi, sodio, magnesio o potassio.

In alcuni pazienti la terapia tiazidica è stata associata allo sviluppo di iperuricemia e/o gotta. L'effetto dell'iperuricemia sembra essere dose dipendente, e non è clinicamente significativo alla dose di 6 mg di idroclorotiazide contenuta in questo medicinale. Comunque, enalapril può aumentare l'acido urico e ciò può attenuare 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 alle prese con diuresi veloce, in pazienti con assunzione inadeguata di elettroliti orali e in pazienti in terapia concomitante con corticosteroidi o ACTH (vedere paragrafo 4.5).

Iponatriemia può manifestarsi 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.

Nei tiazidici è stato osservato un aumento dell'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 prodotto medicinale può condurre a un risultato positivo dell'analisi del test anti-doping.

Ipersensibilità

Reazioni di sensibilizzazione possono comparire in pazienti con o senza un'anamnesi di allergia o asma bronchiale. Esacerbazione o attivazione di un lupus eritematoso sistemico sono stati segnalati 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 STADA 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

Altri agenti antipertensivi

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

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'associazione di ENALAPRIL/IDROCLOROTIAZIDE EG STADA 20 mg/6 mg compresse con il litio è pertanto sconsigliata, tuttavia, se ritenuta necessaria, deve essere eseguito un accurato monitoraggio dei livelli sierici di litio (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) 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 COX-2) e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II o gli ACE inibitori esercitano un effetto additivo sull'aumento delle concentrazioni di potassio nel siero, provocando in tal modo un deterioramento della funzione renale. Questi effetti sono generalmente reversibili. Raramente può manifestarsi un'insufficienza renale acuta, specialmente nei pazienti con funzionalità renale compromessa (come per gli anziani o i pazienti volume-depleto, inclusi quelli in terapia diuretica). Pertanto, la combinazione deve essere somministrata con cautela nei pazienti con funzionalità renale compromessa.

Enalapril maleato

Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) con ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren

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, sincope, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Diuretici risparmiatori 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 la volemia o l'assunzione di sali.

Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici

La somministrazione concomitante di taluni farmaci anestetici, antidepressivi triciclici ed antipsicotici con ACE inibitori può provocare un'ulteriore diminuzione della pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.4).

Simpaticomimetici

Gli agenti simpaticomimetici possono ridurre l'efficacia antiipertensiva degli ACE- inibitori.

Antidiabetici

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE-inibitori e farmaci antidiabetici (insulina, agenti ipoglicemizzanti orali) può provocare un'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.

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 riferite reazioni nitritoidi (i sintomi comprendono arrossamento del viso, nausea, vomito e ipotensione) in pazienti in terapia con oro per via iniettabile (aurotiomalato di sodio) e trattati contemporaneamente con un ACE-inibitore, compreso 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 responsività alla tubocurarina.

Alcol, barbiturici e oppioidi analgesici

Può verificarsi un potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

Agenti antidiabetici (agenti orali ed insulina)

Potrebbe essere necessario regolare il dosaggio dei medicinali antidiabetici (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Resine di colestiramina e colestipolo

L'assorbimento di idroclorotiazide è alterato dalla presenza di resine a scambio anionico.

I diuretici sulfonamidici devono essere assunti almeno 1 ora prima oppure da 4 a 6 ore dopo questi prodotti medicinali. Dosi singole di colestiramina o di colestipolo legano l'idroclorotiazide e ne riducono l'assorbimento nel tratto gastrointestinale rispettivamente dell'85 e 43 per cento.

Medicinali che prolungano l'intervallo QT (es. chinidina, procainamide, amiodarone, sotalolo)

Aumento del rischio di torsioni di punta.

Glicosidi digitalici

L'ipopotassiemia può sollecitare od enfatizzare la risposta del cuore agli effetti tossici della digitale (es. con aumentata irritabilità ventricolare).

Corticosteroidi, ACTH

Deplezione elettrolitica intensificata, in particolare ipokaliemia.

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

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

Amine pressorie (ad es. noradrenalina)

L'effetto delle amine pressorie può essere diminuito.

Farmaci citostatici (ad es. ciclofosfamide, metotressato)

I tiazidici possono ridurre l'escrezione renale delle sostanze citotossiche e potenziare i loro effetti mielosoppressori.

Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati effettuati solo 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 terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica relativa al rischio di teratogenicità in 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 un 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, deve essere iniziata una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione alla terapia con ACE inibitori durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza induca tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (vedere paragrafo 5.3). Si è verificato oligoidramnios materno, che presumibilmente indica una diminuzione della funzionalità renale fetale, e può causare contratture degli arti, deformazioni cranio-facciali e sviluppo del polmone ipoplasico.

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

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

Idroclorotiazide

Vi è un'esperienza limitata con idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre. Studi sugli animali sono insufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. Sulla base del meccanismo farmacologico dell'azione di idroclorotiazide il suo utilizzo durante il secondo e il terzo trimestre può compromettere la perfusione fetoplacentare e può causare effetti al feto e al neonato come ittero, squilibrio dei livelli elettrolitici e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere usato per edema gestazionale, ipertensione gestazionale o preeclampsia poiché può esserci il rischio di una diminuzione del volume del plasma e di ipoperfusione placentare, senza effetti benefici sul corso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere utilizzato per ipertensione essenziale in donne incinte ad eccezione di rari casi dove non può essere usato altro trattamento.

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 STADA durante l'allattamento al seno non è raccomandato per i neonati pretermine e nelle prime settimane dopo il parto, a causa del rischio ipotetico di effetti cardiovascolari e renali e perché non c'è abbastanza esperienza clinica. Nel caso di un neonato più grande, se ritenuto necessario per la madre che allatta al seno, ENALAPRIL/IDROCLOROTIAZIDE EG STADA 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 STADA durante l'allattamento al seno non è raccomandato. Se ENALAPRIL/IDROCLOROTIAZIDE EG STADA 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

Durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari deve essere tenuto presente che si possono occasionalmente manifestare vertigini o stanchezza (vedere paragrafo 4.8).

4.8. Effetti indesiderati

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 medicinale:

Tabella 1. Effetti indesiderati di enalapril maleato/idroclorotiazide

Classificazione e per organi e sistemi	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)
<i>Infezioni e infestazioni</i>						Scialoadenite
<i>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi inclusi)</i>						Cancro della pelle non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>			Anemia (includendo anemia aplastica ed emolitica)	Neutropenia, diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito, trombocitopenia, agranulocitosi, depressione midollare, leucopenia, pancitopenia, linfadenopatia, malattie autoimmuni		
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>						Reazione anafilattica
<i>Patologie endocrine</i>						Sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ipotassiemia, aumento del colesterolo, aumento dei trigliceridi, iperuricemia	Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4), ipomagnesiemia, gotta**	Aumento del glucosio ematico	Ipercalcemia (vedere paragrafo 4.4)	
Disturbi psichiatrici		Depressione	Confusione, sonnolenza, insonnia, nervosismo, riduzione della libido**	Sogni anormali, disturbi del sonno		Irrequietezza
Patologie del sistema nervoso		Cefalea, sincope, alterazione del senso del gusto	Parestesia, vertigini	Paresi (secondaria a ipotassiemia)		Sensazione di testa leggera
Patologie dell'occhio	Visione offuscata					Effusione coroidale, miopia acuta, glaucoma acuto ad angolo chiuso, xantopsia
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnito			
Patologie cardiache		Disturbi del ritmo cardiaco, angina pectoris, tachicardia, ipotensione, ipotensione ortostatica,	Palpitazioni, infarto del miocardio o accidente cerebrovascolare*, possibilmente secondario a ipotensione eccessiva in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)			
Patologie vascolari	Vertigini		Vampate	Fenomeno di Raynaud		Vasculite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	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)	
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 (può essere fatale), epatite – epatocellulare o colestatica, ittero, colecistite (in particolare in pazienti con colelitiasi preesistente).		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea (esantema), ipersensibilità/ angioedema: sono stati riportati angioedema del volto, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe (vedere	Diaforesi, prurito, orticaria, alopecia, rossore del viso	Eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa, necrolisi epidermica tossica, porpora, lupus eritematoso cutaneo, eritroderma, pemfigo		È stato segnalato un complesso di sintomi che può includere alcune o tutte le seguenti condizioni: febbre, sierosite, vasculite, mialgia/miosite, artralgia/artrite, positività per

		paragrafo 4.4)				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		Spasmi muscolari***	Artralgia**			
Patologie renali e urinarie			Disfunzione renale, insufficienza renale, proteinuria	Oliguria, nefrite interstiziale		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Impotenza	Ginecomastia		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazioni	Astenia	Dolore toracico, affaticamento	Malessere, febbre			
Esami diagnostici		Iperkaliemia, aumenti della creatinina sierica	Aumenti dell'uremia, iponatriemia	Aumenti degli enzimi epatici, aumenti della bilirubinemia		Glicosuria

* 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 degli spasmi 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 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 (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 informazioni specifiche riguardo al sovradosaggio con ENALAPRIL/IDROCLOROTIAZIDE EG STADA. Il trattamento è sintomatico e di supporto. La terapia con ENALAPRIL/IDROCLOROTIAZIDE EG STADA deve essere sospesa ed il paziente attentamente monitorato. Le misure suggerite consistono nell'induzione dell'emesi, somministrazione di carbone attivato e di un lassativo in caso di ingestione recente, e nella correzione della disidratazione, dello squilibrio elettrolitico e dell'ipotensione tramite procedure stabilite.

Enalapril maleato

Le manifestazioni segnalate più importanti del sovradosaggio consistono in marcata ipotensione a partire da sei ore dopo l'ingestione delle compresse, con contemporaneo blocco del sistema renina-angiotensina, 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. Sono state osservate concentrazioni di enalapril in siero da 100 a 200 volte più alte rispetto a quanto solitamente riscontrato dopo la somministrazione di dosi terapeutiche dopo ingestione rispettivamente di 300 mg e 440 mg di enalapril maleato.

In caso di sovradosaggio si consiglia il trattamento con un'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 l'eliminazione di enalapril maleato (quali vomito, lavanda gastrica, somministrazione di agenti assorbenti 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: C09BA02

Enalapril maleato/idroclorotiazide 20 mg/6 mg è una formulazione costituita da un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (enalapril maleato) e un diuretico (idroclorotiazide) ed è efficace nel trattamento dell'ipertensione. L'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) è una peptidil dipeptidasi che catalizza la conversione dell'angiotensina I nella sostanza pressore angiotensina II. Dopo l'assorbimento, l'enalapril viene idrolizzato ad enalaprilato, che inibisce l'ACE. L'inibizione dell'ACE determina una diminuzione dell'angiotensina II plasmatica, con conseguente aumento dell'attività della renina plasmatica

(dovuta 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 antipertensivo che aumenta l'attività della renina plasmatica. Il meccanismo dell'effetto antipertensivo dei tiazidici non è noto. L'idroclorotiazide generalmente non ha effetti sulla pressione arteriosa normale.

Enalapril maleato/idroclorotiazide svolge un'attività sia antipertensiva che diuretica. Enalapril maleato e idroclorotiazide sono stati usati sia singolarmente che in associazione 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 associati 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 in monoterapia. Inoltre, l'effetto antipertensivo di enalapril maleato/idroclorotiazide è mantenuto per almeno 24 ore.

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

Meccanismo d'azione

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 svolge un'azione antipertensiva 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 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 con bassa velocità di filtrazione glomerulare prima del trattamento, questa velocità è risultata solitamente aumentata.

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

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

Duplici 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.

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 ≥ 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 sieriche di picco di enalapril entro un'ora dalla somministrazione. Basandosi sulla quantità escreta con le urine, la percentuale di enalapril assorbito dopo somministrazione orale di enalapril maleato è circa il 60%.

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

Dopo l'assorbimento, l'enalapril orale viene rapidamente ed ampiamente idrolizzato ad enalaprilato, un potente inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Le concentrazioni sieriche di picco dell'enalaprilato si osservano dalle 3 alle 4 ore dopo una dose orale di enalapril maleato. Il profilo delle concentrazioni sieriche di enalaprilato mostra una prolungata fase terminale, apparentemente associata al legame con l'ACE. In soggetti con normale funzionalità renale, le concentrazioni sieriche allo stato stazionario di enalaprilato sono state

raggiunte dopo quattro giorni di trattamento. L'entità di assorbimento e di idrolisi dell'enalapril sono simili per le diverse dosi comprese nel range terapeutico raccomandato.

La biodisponibilità dell'idroclorotiazide è del 60-80%. Il tempo per raggiungere il picco di concentrazione plasmatica (T_{max}) varia tra 1,5 e 5 ore, con una media di circa 4 ore.

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.

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%). Il profilo delle concentrazioni seriche di enalaprilato mostra una prolungata fase terminale, che sembra essere associata al legame con l'ACE. In soggetti con normale funzionalità renale, lo stato stazionario delle concentrazioni seriche di enalaprilato viene raggiunto in quarta giornata di terapia con enalapril maleato. Dopo dosi multiple di enalapril, l'emivita effettiva (dopo l'accumulo) è di 11 ore.

L'idroclorotiazide viene eliminato rapidamente per via renale. Almeno il 61 % della dose orale viene eliminato immodificato entro le 24 ore. L'emivita plasmatica varia tra 5,6-14,8 ore.

Compromissione renale

L'esposizione a 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 cinque donne nel postpartum, il valore medio del picco di enalapril nel latte è stato 1,7 μ g/L (intervallo 0,54 a 5,9 μ g/L) dopo 4-6 ore dalla dose. Il valore medio del picco di enalaprilato è stato 1,7 μ g/L (intervallo 1,2 a 2,3 μ g/L); i picchi si sono verificati 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 assunto una dose orale di 10 mg al giorno di enalapril per 11 mesi aveva livelli di picco di enalapril nel latte di 2 μ g/L 4 ore dopo la dose e livelli di picco di enalaprilato di 0,75 μ 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 μ g/L e 0,63 μ g/L rispettivamente.

I livelli di enalaprilato nel latte erano irrilevabili ($<$ 0,2 μ 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 sono stati 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 escreto nel latte materno. 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

Croscarmellosa sodica
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Amido di mais pregelatinizzato
Sodio bicarbonato
Indigotina (E132).

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale. Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Imballaggio in blister, OPA/Al/PVC/Al contenente 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 70, 80, 90, 98, 100, 112, 200, 250, 500 o 1000 compresse.

Contenitore in polipropilene con essiccante contenente 100, 200, 250, 500 o 1000 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

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 STADA 20 mg/6 mg cpr, 10 cpr in blister	AIC n. 037382013
ENALAPRIL/IDROCLOROTIAZIDE EG STADA 20 mg/6 mg cpr, 14 cpr in blister	AIC n. 037382025
ENALAPRIL/IDROCLOROTIAZIDE EG STADA 20 mg/6 mg cpr, 20 cpr in blister	AIC n. 037382037

ENALAPRIL/IDROCLOROTIAZIDE EG STADA 20 mg/6 mg cpr, 28 cpr in blister	AIC n. 037382049
ENALAPRIL/IDROCLOROTIAZIDE EG STADA 20 mg/6 mg cpr, 30 cpr in blister	AIC n. 037382052
ENALAPRIL/IDROCLOROTIAZIDE EG STADA 20 mg/6 mg cpr, 40 cpr in blister	AIC n. 037382064
ENALAPRIL/IDROCLOROTIAZIDE EG STADA 20 mg/6 mg cpr, 50 cpr in blister	AIC n. 037382076
ENALAPRIL/IDROCLOROTIAZIDE EG STADA 20 mg/6 mg cpr, 56 cpr in blister	AIC n. 037382088
ENALAPRIL/IDROCLOROTIAZIDE EG STADA 20 mg/6 mg cpr, 60 cpr in blister	AIC n. 037382090
ENALAPRIL/IDROCLOROTIAZIDE EG STADA 20 mg/6 mg cpr, 70 cpr in blister	AIC n. 037382102
ENALAPRIL/IDROCLOROTIAZIDE EG STADA 20 mg/6 mg cpr, 80 cpr in blister	AIC n. 037382114
ENALAPRIL/IDROCLOROTIAZIDE EG STADA 20 mg/6 mg cpr, 90 cpr in blister	AIC n. 037382126
ENALAPRIL/IDROCLOROTIAZIDE EG STADA 20 mg/6 mg cpr, 98 cpr in blister	AIC n. 037382138
ENALAPRIL/IDROCLOROTIAZIDE EG STADA 20 mg/6 mg cpr, 100 cpr in blister	AIC n. 037382140
ENALAPRIL/IDROCLOROTIAZIDE EG STADA 20 mg/6 mg cpr, 112 cpr in blister	AIC n. 037382153
ENALAPRIL/IDROCLOROTIAZIDE EG STADA 20 mg/6 mg cpr, 200 cpr in blister	AIC n. 037382165
ENALAPRIL/IDROCLOROTIAZIDE EG STADA 20 mg/6 mg cpr, 250 cpr in blister	AIC n. 037382177
ENALAPRIL/IDROCLOROTIAZIDE EG STADA 20 mg/6 mg cpr, 500 cpr in blister	AIC n. 037382189
ENALAPRIL/IDROCLOROTIAZIDE EG STADA 20 mg/6 mg cpr, 1000 cpr in blister	AIC n. 037382191
ENALAPRIL/IDROCLOROTIAZIDE EG STADA 20 mg/6 mg cpr, 100 cpr (PP)	AIC n. 037382203
ENALAPRIL/IDROCLOROTIAZIDE EG STADA 20 mg/6 mg cpr, 200 cpr (PP)	AIC n. 037382215
ENALAPRIL/IDROCLOROTIAZIDE EG STADA 20 mg/6 mg cpr, 250 cpr (PP)	AIC n. 037382227
ENALAPRIL/IDROCLOROTIAZIDE EG STADA 20 mg/6 mg cpr, 500 cpr (PP)	AIC n. 037382239
ENALAPRIL/IDROCLOROTIAZIDE EG STADA 20 mg/6 mg cpr, 1000 cpr (PP)	AIC n. 037382241

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

21 Novembre 2007/16 Luglio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO