

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ENALAPRIL IDROCLOROTIAZIDE SANDOZ GMBH 20 mg/12,5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti: Ogni compressa contiene lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

bianca, ovale, biconvessa con linea di rottura incisa su un lato e con impressa la sigla "E H" sull'altro lato.

La linea di incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

Questa associazione a dose fissa è indicata nei pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata con il solo enalapril.

Questa dose fissa può anche sostituire la combinazione di enalapril maleato 20 mg e idroclorotiazide 12,5 mg nei pazienti che sono stati stabilizzati con le singole sostanze attive somministrate alle stesse dosi come medicinali separati.

Questa associazione a dose fissa non è adatta per iniziare la terapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Enalapril Idroclorotiazide Sandoz GmbH può essere somministrato in una singola dose quotidiana con o senza cibo.

Può essere consigliabile ricorrere a una titolazione individuale con entrambi i principi attivi.

Quando clinicamente appropriato, è possibile prendere in considerazione il passaggio diretto da una monoterapia a base di ACE-inibitore alla associazione fissa.

Dosaggio nei pazienti con funzionalità renale normale

Il dosaggio normale è una compressa, da assumere una volta al giorno.

Dosaggio nell'insufficienza renale

- Clearance della creatinina maggiore di 30 ml/min: la dose di enalapril deve essere titolata nei pazienti con compromissione renale la cui clearance della creatinina sia ≥ 30 ml/min prima di passare alla associazione fissa. In questa popolazione i diuretici dell'ansa sono da preferire ai tiazidici. La dose di enalapril maleato e di idroclorotiazide deve essere mantenuta più bassa possibile (vedere paragrafo 4.4). In questi pazienti, potassio e creatinina devono essere monitorati periodicamente (per esempio ogni due mesi) una volta che il trattamento è stato stabilizzato (vedere paragrafo 4.4).
- Clearance della creatinina < 30 ml/min: vedere paragrafo 4.3.

Popolazioni speciali

Nei pazienti sale/volume depleti la dose iniziale è pari o inferiore a 5 mg di enalapril. Si raccomanda la titolazione individuale della dose sia con enalapril sia con idroclorotiazide.

Uso negli anziani

L'uso negli anziani si è dimostrato efficace come quello nei pazienti ipertesi più giovani. Nel caso di compromissione renale fisiologica si raccomanda di titolare il monocomponente enalapril prima di utilizzare la associazione fissa.

Uso nei bambini e negli adolescenti (<18 anni)

La sicurezza e l'efficacia di Enalapril Idroclorotiazide Sandoz GmbH nei bambini e negli adolescenti non è stata stabilita.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità a enalapril maleato, all'idroclorotiazide o a uno qualsiasi degli eccipienti di Enalapril Idroclorotiazide Sandoz GmbH.
- Grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min)
- Anuria
- Anamnesi di edema angioneurotico associato a un precedente trattamento con un ACE-inibitore
- Angioedema ereditario o idiopatico
- Ipersensibilità ai derivati delle sulfonamidi
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Grave compromissione epatica/encefalopatia epatica

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'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 Idroclorotiazide Sandoz GmbH, 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. Ciò è più probabile che si verifichi in quei pazienti con gradi più severi di insufficienza cardiaca, come rispecchiato dall'uso di alte dosi di diuretici dell'ansa, dall'iponatriemia o da disfunzione renale. In questi pazienti la terapia deve essere iniziata sotto controllo medico, preferibilmente in ospedale, ed il paziente deve essere seguito con attenzione ad ogni aggiustamento della dose di enalapril e/o del diuretico.

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.

In seguito ad espansione del volume e a una stabilizzazione soddisfacente della pressione sanguigna, il trattamento può essere ripreso a dosi ridotte oppure entrambi i principi attivi possono essere assunti adeguatamente da soli.

In alcuni pazienti con insufficienza cardiaca con pressione normale o bassa, enalapril può provocare un ulteriore abbassamento della pressione sistemica. Tale effetto è previsto e in genere non costituisce una

ragione valida per sospendere il trattamento. Se l'ipotensione diviene sintomatica, può essere necessario ridurre la dose e/o sospendere il diuretico e/o enalapril.

Compromissione della funzionalità renale

Enalapril Idroclorotiazide Sandoz GmbH 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 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso, Enalapril Maleato, Compromissione della funzionalità renale; Idroclorotiazide, Compromissione della funzionalità renale al paragrafo 4.4). Se dovesse verificarsi questo caso il trattamento con Enalapril Idroclorotiazide Sandoz GmbH deve essere sospeso. In questa situazione si deve allertare della possibilità di una stenosi basale dell'arteria renale (vedere Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso, Enalapril Maleato, Ipertensione renovascolare al paragrafo 4.4).

Iperpotassiemia

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

Tuttavia, la combinazione di un ACE inibitore e di diuretici risparmiatori di potassio non preclude lo sviluppo di ipopotassiemia, in particolare nei pazienti con diabete o compromissione renale. Il potassio sierico deve essere controllato ad intervalli regolari.

Litio

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

Lattosio

Enalapril Idroclorotiazide Sandoz GmbH contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp-lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Enalapril Maleato

Stenosi aortica/cardiomiopatia ipertrofica

Come tutti i vasodilatatori, gli ACE-inibitori devono essere usati con cautela in pazienti con ostruzione del tratto di deflusso aortico 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 precocemente ed adeguatamente trattata, l'insufficienza renale associata alla terapia con enalapril è usualmente reversibile (vedere paragrafo 4.2 e Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso, Enalapril Maleato-Idroclorotiazide, Compromissione della funzionalità renale; Idroclorotiazide, Compromissione della funzionalità renale al paragrafo 4.4).

Ipertensione 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 con basse dosi, attento aggiustamento della dose 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 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso, 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.

Iperpotassiemia

In alcuni pazienti in terapia con ACE inibitori, enalapril incluso, è stato segnalato un aumento delle concentrazioni sieriche di potassio. I fattori di rischio per l'iperpotassiemia includono insufficienza renale, peggioramento della funzionalità renale, età (>70 anni), diabete mellito, eventi intercorrenti in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica e l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (per esempio, spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio; oppure pazienti che assumono altri farmaci associati ad aumenti del potassio sierico (es. eparina) L'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, particolarmente nei pazienti con funzionalità renale ridotta, può portare ad un aumento significativo del potassio sierico. L'iperpotassiemia può causare gravi aritmie, talvolta ad esito fatale. Se l'uso concomitante di enalapril ed uno qualsiasi dei farmaci sopra citati è ritenuto appropriato, essi devono essere impiegati con cautela e con frequenti controlli della potassiemia (vedere Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso, Enalapril Maleato-Idroclorotiazide, Iperpotassiemia; Idroclorotiazide, Effetti metabolici ed endocrini al paragrafo 4.4 ed al paragrafo 4.5).

Pazienti diabetici

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 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso, Idroclorotiazide, Effetti metabolici e endocrini nel paragrafo 4.4 e 4.5).

Ipersensibilità/Edema angioneurotico

Edema angioneurotico del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe è stato riportato in pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, incluso enalapril maleato. Questo può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. In tali casi, Enalapril Idroclorotiazide Sandoz GmbH 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 viso e labbra, la condizione generalmente si è risolta senza trattamento, sebbene gli antistaminici siano stati utili per alleviare i sintomi. Anche nei casi in cui l'edema è limitato alla lingua, senza distress respiratorio, può essere necessario un controllo prolungato per i pazienti dal momento che gli antistaminici e i corticosteroidi possono non essere sufficienti.

Molto raramente l'edema angioneurotico associato a un edema laringeo o alla lingua 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 anamnesi 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 precauzioni per il mantenimento della pervietà delle vie aeree.

È stato riportato che pazienti neri che assumono ACE-inibitori hanno una incidenza più elevata di angioedema rispetto a quelli non neri. Comunque, generalmente sembra che la popolazione nera possa 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).

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 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 dextran solfato sviluppano reazioni anafilattoidi pericolose per la vita. Queste reazioni sono state evitate sospendendo la terapia con ACE-inibitori prima di ogni desensibilizzazione.

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

L'enalapril blocca la formazione di angiotensina II e quindi altera la capacità dei pazienti sottoposti ad interventi chirurgici importanti o durante anestesia con agenti che provocano ipotensione, per compensare tramite il sistema renina-angiotensina. Se si manifesta ipotensione correlata al suddetto meccanismo, può essere corretta mediante espansione della volemia (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza e allattamento

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

L'uso di enalapril non è raccomandato durante l'allattamento.

Differenze etniche

Come con altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, l'enalapril sembra essere meno efficace nel diminuire la pressione arteriosa nei neri 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 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso, Enalapril Maleato-Iidroclorotiazide, Compromissione della funzionalità renale; Enalapril Maleato, Compromissione della funzionalità renale al paragrafo 4.4). Negli anziani il valore della clearance della creatinina deve essere aggiustato in funzione dell'età, del peso e del sesso del paziente.

L'ipovolemia, dovuta alla perdita di fluidi e di sodio indotta dai diuretici all'inizio del trattamento, provoca una riduzione della filtrazione glomerulare. Questo può causare un aumento dell'urea e della creatinina sierica.

Questa forma transitoria di compromissione della funzionalità renale non comporta alcuna conseguenza nei pazienti con funzionalità renale normale, ma può peggiorare una compromissione renale preesistente.

Nel caso di malattia renale grave i tiazidici devono essere usati con cautela. Nei pazienti con malattia renale i tiazidici possono precipitare l'azotemia. Nei pazienti con funzionalità renale compromessa possono svilupparsi effetti cumulativi del farmaco. Nel caso si sviluppi una compromissione renale progressiva, caratterizzata dall'aumento dell'azoto non proteico, è necessaria un'attenta rivalutazione della terapia, in cui si consideri anche la possibilità di interrompere la terapia diuretica.

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 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso, Enalapril Maleato, Insufficienza epatica al paragrafo 4.4). In questo caso il trattamento con il diuretico deve essere sospeso immediatamente.

Enalapril Idroclorotiazide Sandoz GmbH non è generalmente raccomandato in combinazione con sultopride (vedere paragrafo 4.5).

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 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego, Enalapril Maleato, Pazienti diabetici 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 di idroclorotiazide non sono stati segnalati effetti, se non minimi. Inoltre, in studi clinici con 6 mg di idroclorotiazide non è stato segnalato un effetto clinicamente significativo sul livello di glucosio, colesterolo, trigliceridi, sodio, magnesio o potassio.

Il sale e la deplezione del volume causati dai tiazidici riducono l'eliminazione urinaria dell'acido urico.

La terapia con tiazidici può causare iperuricemia e/o gotta in alcuni pazienti. Questo effetto sull'iperuricemia sembra essere dose-correlato, e non è clinicamente significativo alla dose di 6 mg di idroclorotiazide. Inoltre, l'enalapril può 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, iponatremia 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).

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

Natremia

È necessario valutare i livelli di sodio prima dell'inizio del trattamento e in seguito a intervalli regolari. Tutti i trattamenti con diuretici possono provocare iponatremia, con conseguenze potenzialmente gravi. Poiché una diminuzione della natremia può inizialmente presentarsi in forma asintomatica, il monitoraggio regolare si rivela essenziale e deve essere istituito ancora più di frequente nelle popolazioni a rischio, come i pazienti anziani, malnutriti e cirrotici (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

Kaliemia

I principali rischi associati a tiazide e ai diuretici affini sono deplezione di potassio e ipokaliemia. L'ipokaliemia (<3,5 mmol/l) deve essere evitata in alcune popolazioni a rischio, come i pazienti anziani e/o malnutriti, in particolare quando questi ricevono una terapia combinata, i pazienti cirrotici con edema e ascite, i pazienti con patologie coronariche e quelli con insufficienza cardiaca. In questi casi l'ipokaliemia determina un aumento della cardiotossicità dei glicosidi della digitale e il rischio di aritmia.

Nei pazienti con intervallo QT lungo, sia esso congenito o indotto da farmaci, l'ipokaliemia determina un aumento del rischio di aritmia grave, in particolare torsioni di punta potenzialmente fatali, soprattutto nei pazienti con bradicardia.

I livelli di potassio devono essere controllati regolarmente, a partire dalla prima settimana 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'ipercalemia 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.

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.

Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma secondario ad angolo chiuso

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 includono l'insorgenza acuta di diminuita acuità visiva o dolore oculare e si verificano in genere entro poche ore o settimane dall'inizio del medicinale. Il glaucoma ad angolo chiuso acuto non trattato può portare alla perdita permanente della vista.

Il trattamento primario è l'interruzione dell'idroclorotiazide più rapidamente possibile. Può essere necessario un trattamento medico o chirurgico se la pressione intraoculare rimane incontrollata. I fattori di rischio per lo sviluppo di glaucoma ad angolo chiuso acuto possono includere una storia di sulfamidici o allergia alla penicillina.

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 (HCTZ) assunta. L'effetto fotosensibilizzante dell'HCTZ potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC.

I pazienti che assumono HCTZ 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 HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Enalapril Maleato-Idroclorotiazide

Altri agenti antipertensivi

L'uso concomitante di questi agenti può aumentare 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 i livelli di litio e il rischio di tossicità da litio con gli ACE-inibitori.

L'uso di Enalapril Idroclorotiazide Sandoz GmbH con il litio non è raccomandata, tuttavia, se necessario, 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)

La somministrazione cronica di FANS può ridurre l'effetto antiipertensivo di un ACE-inibitore oppure può diminuire gli effetti diuretici, natriuretici ed antipertensivi dei diuretici.

FANS (inclusi gli inibitori della COX-2) ed 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).

Enalapril Maleato

Diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio

Gli ACE-inibitori riducono la perdita di potassio indotta dai diuretici. I diuretici risparmiatori di potassio (es. eplerenone, spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i surrogati del sale contenenti potassio possono provocare aumenti significativi delle concentrazioni sieriche di potassio. Se l'uso concomitante dei farmaci sopra citati è ritenuto appropriato a causa di una ipopotassiemia accertata, essi devono essere impiegati con cautela e con frequenti controlli della potassiemia (vedere paragrafo 4.4).

Diuretici (tiazidici o diuretici dell'ansa)

Il precedente trattamento con alte dosi 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, o aumentando il volume o l'assunzione di sali o instaurando una terapia con enalapril a basse dosi.

Antidepressivi triciclici/Antipsicotici/Anestetici

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

Simpaticomimetici

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

Agenti antidiabetici

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE inibitori e medicinali 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 paragrafo 4.8).

Alcool

L'alcool 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 dosi cardiologiche), 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.

Idroclorotiazide

Rilassanti non depolarizzanti della muscolatura scheletrica

I tiazidici possono aumentare la risposta alla tubocurarina.

Alcool, barbiturici, antidepressivi o oppioidi analgesici

Può verificarsi un potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

Farmaci antidiabetici (agenti orali e insulina)

Il trattamento con un medicinale tiazidico potrebbe influenzare la tolleranza al glucosio. Può essere necessario un adattamento posologico del farmaco antidiabetico (vedere paragrafo 4.8). Metformina deve essere usata con cautela, a causa del rischio di acidosi lattica indotta da una possibile insufficienza renale associata a idroclorotiazide.

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.

Medicinali influenzati da disturbi del potassio sierico

Si consiglia il controllo periodico del potassio sierico e l'ECG quando Enalapril/idroclorotiazide è somministrato insieme a prodotti medicinali che vengono influenzati da disturbi del potassio sierico (per esempio glicosidi digitalici e antiaritmici) e con i seguenti medicinali che inducono torsioni di punta (tachicardia ventricolare), compresi alcuni antiaritmici, essendo l'ipopotassiemia un fattore predisponente per le torsioni di punta (tachicardia ventricolare):

- antiaritmici di classe Ia (per esempio chinidina, idrochinidina, disopiramide)
- antiaritmici di classe III (per esempio amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide)
- alcuni antipsicotici (per esempio tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo)
- altri (per esempio bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina IV, alofantrina, mizolastina, pentamidina, terfenadina, vincamina IV).

Glicosidi digitalici

L'ipopotassiemia può sensibilizzare o esagerare la risposta del cuore agli effetti tossici della digitale (es. 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 ma non sufficienti a precludere il loro uso.

Farmaci citotossici (ad es. ciclofosfamide, metotressato)

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

Altri medicinali antiipertensivi

Effetto additivo

Medicinali utilizzati nel trattamento della gotta (probenecide, sulfinpirazone e allopurinolo)

Potrebbe essere necessario un aggiustamento del dosaggio dei medicinali uricosurici, poiché idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Potrebbe essere necessario un aumento del dosaggio di probenecide o di sulfinpirazone. La somministrazione concomitante di un medicinale tiazidico può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità ad allopurinolo.

Agenti anticolinergici (per esempio atropina, biperidene)

Aumento della biodisponibilità dei diuretici tiazidici dovuti alla diminuzione della motilità gastrointestinale e del rateo di svuotamento dello stomaco.

Salicilati

Nel caso di dosi elevate di salicilati, idroclorotiazide potrebbe aumentare l'effetto tossico dei salicilati sul sistema nervoso centrale.

Metildopa

Ci sono stati rapporti isolati di anemia emolitica insorta a causa dell'uso concomitante di idroclorotiazide e metildopa.

Ciclosporina

Il trattamento concomitante con ciclosporina potrebbe aumentare il rischio di iperuricemia e di complicazioni simili a gotta.

Sali di calcio e vitamina D

A causa della diminuzione dell'escrezione, i diuretici tiazidici possono aumentare i livelli sierici di calcio. Se devono essere prescritti integratori di calcio, i livelli sierici di calcio devono essere monitorati e il dosaggio di calcio deve essere aggiustato di conseguenza.

Interazioni nei test di laboratorio

A causa dei loro effetti sul metabolismo del calcio, i tiazidici possono interferire con i test della funzionalità paratiroidea (vedere paragrafo 4.4).

Carbamazepina

Rischio di iponatremia sintomatica. Si richiede il monitoraggio clinico e biologico.

Mezzi di contrasto iodinati

Nel caso di disidratazione indotta da diuretici aumenta il rischio di insufficienza renale acuta, specialmente con dosi elevate di prodotto iodinato.

I pazienti devono essere reidratati prima della somministrazione.

Amfotericina B (parenterale)

Idroclorotiazide potrebbe intensificare lo squilibrio elettrolitico, in particolare l'ipokaliemia.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

ACE-inibitori:

L'uso di ACE-inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di ACE-inibitori è controindicato durante il 2° e il 3° trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

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

Quando viene 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 il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidroamnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia – vedere paragrafo 5.3). 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 hanno 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 feto-placentare 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 Sandoz GmbH 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 Sandoz GmbH può essere assunto durante l'allattamento, ma in questo caso il neonato deve essere seguito per la possibile comparsa di effetti avversi.

Idroclorotiazide:

L'idroclorotiazide viene escreta nel latte materno in piccole quantità. I diuretici tiazidici ad alte dosi che provocano diuresi intensa possono inibire la produzione di latte. L'uso di Enalapril Idroclorotiazide Sandoz GmbH durante l'allattamento non è raccomandato. Se Enalapril Idroclorotiazide Sandoz GmbH viene utilizzato durante l'allattamento, le dosi devono essere tenute più basse possibile.

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

Durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari è necessario tenere in considerazione il fatto che occasionalmente si possono verificare capogiri e stanchezza (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

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

molto comuni ($\geq 1/10$);

comuni (da $\geq 1/100$ fino a $< 1/10$);

non comuni (da $\geq 1/1000$ fino a $< 1/100$);

rari (da $\geq 1/10.000$ fino a $< 1/1000$);

molto rari ($< 1/10.000$);

non nota (non possono essere stimati sulla base dei dati disponibili).

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

Frequenza non nota: cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose). Sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC, correlata alla dose cumulativa assunta (vedere anche i paragrafi 4.4. e 5.1).

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Non comune: anemia (sia aplastica che emolitica)

Raro: neutropenia, diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito, trombocitopenia, agranulocitosi, mielosoppressione, leucopenia, pancitopenia, linfadenopatia, malattie autoimmuni.

Patologie endocrine:

Non nota: sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: ipokalemia, aumento del colesterolo, aumento dei trigliceridi, iperuricemia

Non comune: ipoglicemia (Vedere paragrafo 4.4), ipomagnesiemia, gotta

Raro: aumento del glucosio nel sangue

Molto raro: ipercalcemia (vedere paragrafo 4.4)

Patologie del sistema nervoso e Disturbi psichiatrici

Comune: cefalea, depressione, sincope, alterazione del gusto

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

Raro: sogni anormali, disturbi del sonno, paresi (a causa dell'ipokaliemia)

Patologie dell'occhio

Molto comune: visione offuscata.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: tinnito

Patologie cardiache e vascolari

Molto comune: capogiri

Comune: ipotensione, ipotensione ortostatica, disaritmia, angina pectoris, tachicardia.

Non comune: vampate, palpitazioni, infarto miocardico o accidente cerebrovascolare, possibilmente secondario ad ipotensione eccessiva in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4).

Raro: Sindrome di Raynaud

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto comune: tosse

Comune: dispnea

Non comune: rinorrea, mal di gola e raucedine, broncospasmo/asma

Raro: infiltrati polmonari, distress respiratorio (incluso polmonite e edema polmonare), rinite, alveolite

allergica/polmonite eosinofila

Patologie gastrointestinali

Molto comune: nausea

Comune: diarrea, dolore addominale

Non comune: ileo, pancreatite, vomito, dispepsia, stipsi, anoressia, irritazioni gastriche, secchezza delle fauci, ulcera peptica, flatulenza

Raro: stomatite/ulcere aftose, glossite

Molto raro: angioedema intestinale

Patologie epatobiliari

Raro: insufficienza epatica, necrosi epatica (che può essere fatale), epatite – epatocellulare o colestatica, itterizia, colestasi (in particolare in pazienti con pre-esistente colelitiasi)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: rash (esantema)

ipersensibilità/edema angioneurotico: è stato segnalato edema angioneurotico del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe (vedere paragrafo 4.4)

Non comune: diaforesi, prurito, orticaria, alopecia

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

È stato riportato un complesso sintomatologico che può includere alcune o tutte le seguenti condizioni: febbre, sierosite, vasculite, mialgia/miosite, artralgia/artrite, positività per gli anticorpi antinucleo, VES elevata, eosinofilia e leucocitosi. Possono verificarsi rash, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche.

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo

Comune: crampi muscolari

Non comune: artralgia

Patologie renali e delle vie urinarie

Non comune: disfunzione renale, insufficienza renale, proteinuria

Raro: oliguria, nefrite interstiziale.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: impotenza

Raro: ginecomastia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: astenia

Comune: dolore al torace, affaticamento

Non comune: malessere, febbre.

Esami diagnostici

Comune: iperkaliemia, aumenti della creatinina sierica

Non comune: aumenti dell'uremia, iponatriemia

Raro: aumenti degli enzimi epatici, aumenti della bilirubina sierica

ASSOCIATI AD IDROCLOROTIAZIDE

Effetti indesiderati non menzionati sopra

Non nota:

Infezioni ed infestazioni:

sialoadenite.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:
glicosuria

Patologie del sistema nervoso:
perdita dell'appetito, sensazione di testa leggera.

Patologie dell'occhio:
Effusione coroidale, miopia acuta, glaucoma acuto ad angolo chiuso

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili specifiche informazioni circa il trattamento di un sovradosaggio di Enalapril Idroclorotiazide Sandoz GmbH. I sintomi di sovradosaggio sono ipotensione grave, shock, stupore, bradicardia, disturbi elettrolitici e insufficienza renale. Il trattamento è sintomatico e di supporto. Enalapril Idroclorotiazide Sandoz GmbH deve essere sospeso ed il paziente attentamente monitorato. Le misure suggerite consistono nell'induzione dell'emesi, 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, così come stupore. I sintomi associati al sovradosaggio con ACE inibitori possono includere shock circolatorio, alterazione degli elettroliti, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiri, ansia e tosse. Dopo l'assunzione di rispettivamente 300 e 440 mg di enalapril maleato sono state osservate concentrazioni di enalaprilato nel 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.

Oltre alla prevista diuresi, il sovradosaggio di tiazidici può provocare vari gradi di letargia, che può progredire a coma entro poche ore, con una minima depressione delle funzioni respiratorie e cardiovascolari e senza evidenza di variazioni degli elettroliti sierici o di disidratazione. Il meccanismo della depressione del sistema nervoso centrale indotta da tiazide non è noto.

Sono stati riportati irritazione gastrointestinale e un aumento dell'azoto ureico nel sangue (BUN) e, specialmente nei pazienti con compromissione della funzionalità renale, possono verificarsi variazioni degli elettroliti sierici.

Dal punto di vista clinico potrebbero insorgere nausea, vomito, ipotensione, crampi, capogiri, sonnolenza, stati confusionali, poliuria od oliguria fino ad anuria (a causa dell'ipovolemia).

Se è stata somministrata anche digitale, l'ipopotassiemia può accentuare le aritmie cardiache.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori, associazione

Codice ATC: C09BA02

Meccanismo farmacologico di azione

ASSOCIATO A ENALAPRIL

Enalapril maleato è il sale maleato di enalapril, un derivato di due aminoacidi, L-alanina e L-prolina.

L'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) è un peptidil dipeptidasi che catalizza la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II, sostanza ad azione pressoria. Dopo l'assorbimento, l'enalapril viene idrolizzato ad enalaprilato che inibisce l'ACE. L'inibizione dell'ACE da luogo ad una diminuzione dei livelli plasmatici di angiotensina II, portando ad un incremento dell'attività reninica plasmatica (dovuto all'interruzione del feedback negativo esercitato sul rilascio di renina) e ad una diminuita secrezione di aldosterone.

L'ACE è identico alla chininasi II. Questa è la ragione per la quale l'enalapril può anche inibire la degradazione della bradichinina, un potente vasodepressore peptidico. Tuttavia il ruolo di quest'ultimo negli effetti terapeutici dell'enalapril è ancora da chiarire.

ASSOCIATO A IDROCLOROTIAZIDE

Idroclorotiazide è un diuretico tiazidico che provoca l'escrezione dei fluidi e l'abbassamento della pressione mediante l'inibizione delle sostanze che aumentano il riassorbimento del sodio nel segmento corticale diluente dei tubuli renali.

Idroclorotiazide aumenta l'escrezione del sodio e del cloro nelle urine e, in misura minore, l'escrezione di potassio e magnesio, aumentando in tal modo la diuresi ed esercitando un effetto antipertensivo.

Caratteristiche della terapia antipertensiva

Enalapril

Anche se si ritiene che il meccanismo attraverso il quale enalapril riduce la pressione sanguigna sia in primo luogo la soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, enalapril è antipertensivo anche nei pazienti con ipertensione a bassa renina.

La somministrazione di enalapril nei pazienti con ipertensione si traduce in una riduzione della pressione sanguigna sia in piedi sia in posizione supina, senza un significativo aumento della frequenza cardiaca.

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

Un'inibizione efficace dell'attività dell'ACE si verifica in genere da 2 a 4 ore dopo la somministrazione orale di una singola dose di enalapril. L'insorgenza di attività antipertensiva è stata in genere osservata in un'ora, con il picco di riduzione della pressione del sangue ottenuto da 4 a 6 ore dopo la somministrazione. La durata dell'effetto è dose-correlata. Tuttavia, alle dosi raccomandate, gli effetti antipertensivi ed emodinamici hanno dimostrato di persistere per un periodo di almeno 24 ore.

Nel corso di studi emodinamici condotti in pazienti con ipertensione essenziale, la riduzione della pressione sanguigna è stata accompagnata da una riduzione della resistenza arteriosa periferica con un aumento della gittata cardiaca e poca o nessuna alterazione della frequenza cardiaca. Dopo la somministrazione di enalapril si è verificato un aumento del flusso ematico renale; la velocità di filtrazione glomerulare è rimasta invariata. Non vi è stata alcuna evidenza di ritenzione sodica o idrica. Tuttavia, nei pazienti con ridotta velocità di filtrazione glomerulare pre-trattamento, in genere i flussi sono aumentati.

Nel corso di studi clinici a breve termine su pazienti diabetici e non diabetici con malattia renale, dopo la somministrazione di enalapril sono state osservate diminuzioni dell'albuminuria ed escrezione urinaria di IgG e di proteina urinaria totale.

Quando viene somministrato in concomitanza con diuretici tiazidici, gli effetti di riduzione della pressione sanguigna di enalapril sono come minimo additivi. Enalapril può ridurre o prevenire lo sviluppo di ipokaliemia indotta da tiazide.

Idroclorotiazide

Il tempo di insorgenza dell'attività diuretica è di circa 2 ore. L'attività diuretica raggiunge un picco dopo 4 ore e si mantiene per 6-12 ore.

Sopra un certo dosaggio, in termini di effetto terapeutico i diuretici tiazidici raggiungono un limite, mentre le reazioni avverse continuano a moltiplicarsi. Quando il trattamento è inefficace, l'aumento del dosaggio oltre le dosi raccomandate non solo non ha alcuna funzione utile, ma spesso dà luogo a reazioni avverse.

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ 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 HCTZ (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'HCTZ: 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).

ASSOCIATE ALLA COMBINAZIONE

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

La somministrazione di enalapril inibisce il sistema renina-angiotensina-aldosterone e tende a ridurre il livello di potassio indotto da idroclorotiazide.

L'associazione di un ACE-inibitore con un diuretico tiazidico produce un effetto sinergico e riduce inoltre il rischio di ipokaliemia provocato dal diuretico in monoterapia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La co-somministrazione di enalapril e idroclorotiazide a vari dosaggi ha un effetto scarso o nullo sulla biodisponibilità di queste due sostanze.

ASSOCIATO AD ENALAPRIL

Assorbimento

Enalapril viene rapidamente assorbito quando somministrato per via orale, e la massima concentrazione plasmatica si raggiunge entro un'ora. Sulla base del contenuto nelle urine, l'assorbimento di enalapril dall'enalapril maleato orale è del 60%.

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

Distribuzione

L'enalapril, una volta assorbito, viene rapidamente e ampiamente idrolizzato ad enalaprilato, un potente ACE-inibitore. La massima concentrazione plasmatica di enalaprilato si raggiunge dopo tre-quattro ore dalla somministrazione di una dose di enalapril maleato per via orale. L'effettiva emivita di accumulo di enalapril, in seguito alla concentrazione di enalaprilato, era raggiunta dopo quattro giorni di trattamento.

Nell'ambito delle concentrazioni rilevanti dal punto di vista terapeutico, il legame di enalapril con le proteine del plasma umano non supera il 60%.

Allattamento

Dopo la somministrazione di una singola dose di 20 mg per via orale in cinque donne post-parto, il livello medio di picco di enalapril nel latte è stato 1,7 $\mu\text{g/l}$ di latte (range da 0,54 a 5,9 $\mu\text{g/l}$) da 4 a 6 ore dopo la dose. Il livello medio di picco di enalaprilato è stato 1,7 $\mu\text{g/l}$ (range da 1,2 a 2,3 $\mu\text{g/l}$); nel corso delle 24 ore i picchi si sono verificati a orari diversi. Sulla base dei dati relativi al picco medio nel latte, l'assunzione massima stimata per un neonato esclusivamente allattato al seno è pari allo 0,16% circa del dosaggio materno aggiustato sulla base del peso corporeo. Una donna che aveva preso per via orale 10 mg di enalapril

al giorno per 11 mesi ha mostrato livelli di picco di enalapril pari a 2 µg/l di latte 4 ore dopo la dose e livelli di picco di enalaprilato pari a 0,75 µg/l di latte 9 ore circa dopo la dose. La quantità totale di enalapril e di enalaprilato misurata nel latte durante le 24 ore è stata rispettivamente pari a 1,44 µg/l e a 0,63 µg/l. I livelli di enalaprilato nel latte non erano più rilevabili (<0,2 µg/l) 4 ore dopo la somministrazione di una singola dose di 5 mg di enalapril in una madre e di 10 mg in due madri; i livelli di enalapril non sono stati determinati.

Biotrasformazione

A eccezione della conversione in enalaprilato, non esiste alcuna evidenza di un significativo metabolismo di enalapril.

Eliminazione

L'enalaprilato viene escreto principalmente per via renale. I principali composti presenti nell'urina sono enalaprilato, che rappresenta circa il 40% della dose, ed enalapril immodificato (circa il 20%).

Compromissione della funzionalità renale

L'esposizione a enalapril ed enalaprilato è maggiore nei pazienti con insufficienza renale. Nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina 40-60 ml/min), in seguito alla somministrazione di 5 mg una volta al giorno i livelli di AUC di enalaprilato allo *steady state* sono stati circa due volte superiori rispetto a quelli dei pazienti con funzionalità renale normale. Nel caso di insufficienza renale grave (clearance della creatinina ≤ 30 ml/min), l'AUC è risultata aumentata di circa 8 volte. A questi livelli di insufficienza renale l'emivita effettiva di enalaprilato in seguito a somministrazioni multiple di enalapril maleato viene prolungata e il raggiungimento dello *steady state* ritardato (vedere paragrafo 4.2, "Dosaggio nell'insufficienza renale").

Enalaprilato può essere rimosso dalla circolazione generale per emodialisi; la clearance tramite dialisi è pari a 62 ml/min.

ASSOCIATE A IDROCLOROTIAZIDE

Assorbimento

L'assorbimento orale di idroclorotiazide è relativamente rapido.

La biodisponibilità di idroclorotiazide varia tra il 60 e l'80%. Il tempo per raggiungere la concentrazione plasmatica di picco (Tmax) varia tra 1,5 e 5 ore, con una media di circa 4 ore.

Distribuzione

Il legame con le proteine è di circa il 40%.

L'emivita plasmatica media nei pazienti a digiuno è stata riportata come variabile tra le 5 e le 15 ore.

Eliminazione

Idroclorotiazide è eliminata rapidamente dai reni e viene escreta immodificata (>95%) nelle urine. Almeno il 61% della dose orale è escreta in forma immodificata entro le 24 ore.

Nei pazienti affetti da compromissione della funzionalità renale e cardiaca, così come negli anziani, la clearance renale di idroclorotiazide è ridotta, mentre l'emivita di eliminazione aumenta. I pazienti anziani mostrano inoltre un aumento delle concentrazioni plasmatiche di picco.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici rivelano che non c'è un rischio particolare per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Studi di tossicità riproduttiva suggeriscono che enalapril non abbia effetto sulla fertilità e sulle prestazioni riproduttive nei ratti e non sia teratogeno. In uno studio nel quale ratti di sesso femminile sono stati trattati prima dell'accoppiamento e durante tutta la gestazione, si è verificato un aumento dell'incidenza di mortalità dei neonati di ratto durante l'allattamento.

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

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, come classe, hanno dimostrato di essere fetotossici (causando danno e/o morte del feto), quando assunti nel secondo e terzo trimestre di gravidanza. Idroclorotiazide attraversa la barriera placentare ma non quella emato-encefalica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Calcio fosfato dibasico diidrato
lattosio monoidrato
magnesio stearato
amido di mais
sodio bicarbonato
talco.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono confezionate in blister di Al/PA/Al/PVC inseriti in un astuccio di cartone.

Le confezioni contengono 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 50 x 1, 60, 98, 100, 120 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

Sandoz GmbH – Biochemiestrasse, 10 – 6250 Kundl (Austria)

Rappresentante per l'Italia: Sandoz Spa – Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA)

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

20 mg/12,5 mg compresse 10 compresse in blister AL/PA/AL/PVC - AIC n. 037967015
20 mg/12,5 mg compresse 14 compresse in blister AL/PA/AL/PVC - AIC n. 037967027
20 mg/12,5 mg compresse 20 compresse in blister AL/PA/AL/PVC - AIC n. 037967039
20 mg/12,5 mg compresse 28 compresse in blister AL/PA/AL/PVC - AIC n. 037967041
20 mg/12,5 mg compresse 30 compresse in blister AL/PA/AL/PVC - AIC n. 037967054
20 mg/12,5 mg compresse 49 compresse in blister AL/PA/AL/PVC - AIC n. 037967066
20 mg/12,5 mg compresse 50 compresse in blister AL/PA/AL/PVC - AIC n. 037967078
20 mg/12,5 mg compresse 60 compresse in blister AL/PA/AL/PVC - AIC n. 037967080
20 mg/12,5 mg compresse 98 compresse in blister AL/PA/AL/PVC - AIC n. 037967092
20 mg/12,5 mg compresse 100 compresse in blister AL/PA/AL/PVC - AIC n. 037967104
20 mg/12,5 mg compresse 50X1 compresse in blister AL/PA/AL/PVC - AIC n. 037967116
20 mg/12,5 mg compresse 120 compresse in blister AL/PA/AL/PVC - AIC n. 037967128

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

21 novembre 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco