

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### **1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FG 20 mg + 12,5 mg compresse

### **2 COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA**

Ogni compressa contiene:

Principio attivo: enalapril maleato 20 mg e idroclorotiazide 12,5 mg.

Eccipienti: lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### **3 FORMA FARMACEUTICA**

Compresse divisibili.

### **4 INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 INDICAZIONI TERAPEUTICHE**

Trattamento dell'ipertensione in pazienti per i quali è indicata l'associazione terapeutica.

#### **4.2 POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FG** 20 mg + 12,5 mg contiene enalapril maleato 20 mg ed idroclorotiazide 12,5 mg.

#### *Ipertensione*

E' consigliabile iniziare la terapia con 1/2 compressa al giorno.

Nell'ipertensione il dosaggio usuale è 1 compressa, somministrata una volta al giorno. Se necessario, il dosaggio può essere aumentato a 2 compresse, somministrate 1 volta al giorno.

#### *Terapia diuretica precedente*

In pazienti già in trattamento con diuretici, l'impiego di enalapril può determinare spiccate risposte ipotensive. In questi pazienti, se si rende necessaria l'associazione, è importante se possibile sospendere il diuretico qualche giorno prima di somministrare enalapril. Se ciò non fosse possibile è indispensabile iniziare la terapia con enalapril a bassi dosaggi (in genere 2,5 mg). In queste circostanze un'associazione a dosi fisse non risulta appropriata;

essa può essere utilizzata in seguito quando la titolazione dei singoli componenti abbia dimostrato la necessità di dosaggi presenti nella compressa di Enalapril e Idroclorotiazide FG.

#### *Dosaggi nell'insufficienza renale*

I tiazidi possono risultare diuretici inappropriati per l'uso in pazienti con compromissione renale e sono inefficaci con valori di clearance della creatinina di 30 ml/min o inferiori (cioè in presenza di insufficienza renale moderata o severa).

In pazienti con clearance della creatinina >30 e <80 ml/min ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FG deve essere utilizzato solo dopo titolazione delle singole componenti. Quando impiegato da solo, la dose iniziale di enalapril maleato raccomandata nell' insufficienza renale lieve è 5-10 mg.

#### *Uso pediatrico*

Nei bambini non sono state stabilite sicurezza ed efficacia

#### *Uso negli anziani*

Non sono necessari aggiustamenti di dose negli anziani

### **4.3 CONTROINDICAZIONI**

Anuria.

Grave insufficienza epatica.

Iposodiemia refrattaria.

Ipercalcemia.

Iperuricemia sintomatica.

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Storia di edema angioneurotico correlabile ad un precedente trattamento con un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina oppure ereditario o idiomatico.

Ipersensibilità ad altri farmaci sulfamidico-derivati.

Stenosi delle arterie renali.

Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)

L'uso concomitante di Enalapril e Idroclorotiazide FG con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

### **4.4 AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI DI IMPIEGO**

## **Enalapril maleato**

### *Ipotensione sintomatica*

Raramente è stata riscontrata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata. Nei pazienti ipertesi in terapia con Enalapril e Idroclorotiazide FG, l'ipotensione sintomatica è più probabile che si verifichi se il paziente è volume depleto, ad esempio coloro che sono trattati con diuretici, pazienti a dieta iposodica, pazienti emodializzati, pazienti affetti da diarrea o vomito (vedere paragrafi 4.5 "Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione" e 4.8 "Effetti indesiderati"). In pazienti con insufficienza cardiaca, con o senza insufficienza renale associata, è stata osservata ipotensione sintomatica. Ciò è più probabile che accada in quei pazienti con gradi più severi di insufficienza cardiaca, come rispecchiato dall'uso di alte dosi di diuretici dell'ansa, dall'iponatremia o dalla compromissione renale funzionale. In questi pazienti, la terapia deve essere iniziata sotto controllo medico ed i pazienti debbono essere seguiti attentamente ogni volta che la dose di Enalapril e Idroclorotiazide FG e/o del diuretico viene aggiustata.

Simili considerazioni possono essere applicate a pazienti con cardiopatia ischemica o con un'affezione cerebrovascolare, in cui un'eccessiva caduta pressoria potrebbe determinare infarto miocardico o un accidente cerebrovascolare.

Se si verifica 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 riaumentata dopo l'espansione della volemia.

Il trattamento con Enalapril e Idroclorotiazide FG può dar luogo, in alcuni pazienti affetti da insufficienza cardiaca con pressione arteriosa normale o bassa, ad un ulteriore abbassamento pressorio. Tale effetto è previsto ed in genere non è necessario sospendere il trattamento. Se l'ipotensione diventa sintomatica, si rende necessaria una riduzione del dosaggio e/o l'interruzione del diuretico e/o di Enalapril e Idroclorotiazide FG.

### Duplica blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

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

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

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

### Stenosi aortica o della valvola mitrale/cardiomiopatia ipertrofica

Come tutti i vasodilatatori, gli ACE-inibitori devono essere usati con cautela in pazienti con ostruzione a livello valvolare e del tratto di deflusso del ventricolo sinistro e deve essere evitato in caso di shock cardiogeno ed ostruzione emodinamica significativa.

### Compromissione della funzione renale

In caso di compromissione della funzione renale (clearance della creatinina <80 ml/min) il dosaggio iniziale di enalapril deve essere calibrato alla clearance della creatinina del paziente (vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione) ed in seguito in funzione della risposta del paziente al trattamento. Il monitoraggio routinario del potassio e della creatinina fanno parte della normale gestione medica di questi pazienti.

L'insufficienza renale è stata riportata in associazione con l'enalapril e si è verificata principalmente in pazienti con insufficienza cardiaca grave e 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.

Alcuni pazienti ipertesi senza alcuna apparente patologia renale preesistente hanno sviluppato aumenti dell'urea ematica e della creatinina quando l'enalapril è stato somministrato in concomitanza ad un diuretico. Possono essere richieste riduzioni del dosaggio di enalapril e/o interruzione del diuretico. Questa circostanza può chiamare in causa la possibilità di una stenosi dell'arteria renale di base (vedere 4.4 Avvertenze speciali ed opportune precauzioni d'impiego, Ipertensione renovascolare).

### Ipertensione renovascolare

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

### Trapianto di Rene

Non vi è esperienza clinica riguardante la somministrazione di Enalapril e Idroclorotiazide FG in pazienti con trapianto di rene recente. Il trattamento con Enalapril e Idroclorotiazide FG non è pertanto raccomandato.

### Insufficienza epatica

Raramente gli ACE-inibitori sono stati associati con una sindrome che inizia con ittero colestatico o epatite e progredisce fino a necrosi epatica fulminante e (talvolta) decesso. Il meccanismo di tale sindrome non è noto. I pazienti che assumono ACE-inibitori e sviluppano ittero o marcati aumenti degli enzimi epatici devono interrompere l'ACE-inibitore ed essere sottoposti ad adeguato follow-up medico.

### Neutropenia/agranulocitosi

In pazienti trattati con ACE-inibitori sono state segnalate neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia ed anemia. Nei pazienti con funzione renale normale e privi di complicazioni, la neutropenia si verifica raramente. L'enalapril deve essere utilizzato con estrema cautela in pazienti con patologie del collagene a livello vascolare, terapia immunosoppressiva, trattamenti con allopurinolo o procainamide o una associazione di queste complicazioni, specie se vi è una preesistente compromissione della funzione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni serie che in alcuni casi non hanno risposto alla terapia antibiotica intensiva. In caso di utilizzazione di enalapril in questi pazienti si consiglia il monitoraggio periodico dei leucociti ed i pazienti devono essere istruiti a riportare qualsiasi segno di infezione.

### 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 e Idroclorotiazide FG. Questo può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. In tali casi, Enalapril e Idroclorotiazide FG deve essere prontamente sospeso e si deve istituire un appropriato monitoraggio per assicurarsi della completa regressione dei sintomi prima di dimettere il paziente. Anche nei casi in cui si manifesta solo edema a carico della lingua, senza sofferenza respiratoria, i pazienti possono richiedere una osservazione prolungata poiché il trattamento con corticosteroidi ed antistaminici può non essere sufficiente. Molto raramente sono stati segnalati casi di decesso dovuti ad angioedema associato ad edema laringeo o edema della glottide. E' probabile che i pazienti con coinvolgimento della lingua, della glottide o del laringe vadano incontro ad ostruzione delle vie aeree, specialmente in caso di anamnesi positiva per chirurgia delle 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 come adrenalina 1:1000 sottocute (da 0,3 a 0,5 ml) e/o deve essere assicurato il mantenimento della pervietà delle vie aeree.

È stato riportato che pazienti di razza nera che ricevono ACE-inibitori, rispetto a quelli non di razza nera, hanno una incidenza più elevata di angioedema.

Pazienti con anamnesi di angioedema non correlato alla terapia con ACE-inibitori, possono essere maggiormente a rischio di angioedema durante il trattamento con un ACE-inibitore (vedere anche 4.3 Controindicazioni).

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

#### Reazioni anafilattoidi in corso di aferesi LDL

Raramente, alcuni pazienti in terapia con ACE-inibitori, sottoposti ad aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destran-solfato, hanno sviluppato reazioni anafilattoidi potenzialmente fatali. Tali reazioni sono state evitate con la temporanea interruzione della terapia con ACE-inibitori prima di ogni seduta di aferesi.

#### Pazienti in emodialisi

Sono state riportate reazioni anafilattoidi in pazienti dializzati con membrane ad alto flusso (ad es. AN 69®) e trattati allo stesso tempo con un ACE inibitore. Per tali pazienti si deve prendere in considerazione l'uso di un diverso tipo di membrana dialitica o una classe differente di agenti antiipertensivi.

#### Pazienti diabetici

Nei pazienti diabetici trattati con antidiabetici orali o insulina, il controllo della glicemia deve essere monitorato strettamente durante il primo mese di trattamento con un ACE-inibitore (vedere 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione, Antidiabetici).

#### Tosse

Con l'impiego degli ACE-inibitori è stata riportata tosse. Caratteristicamente la tosse è non produttiva, persistente e si risolve con la sospensione della terapia. La tosse indotta da ACE-inibitori deve essere presa in considerazione nella diagnosi differenziale della tosse.

#### Chirurgia/Anestesia

Nei pazienti sottoposti ad interventi di alta chirurgia o durante anestesia con agenti che provocano ipotensione, l'enalapril blocca la formazione di angiotensina II secondaria al rilascio compensatorio di renina. L'ipotensione che si manifesta in questi casi può essere corretta mediante espansione della volemia.

#### Iperkalemia

In alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso enalapril, sono stati osservati aumenti del potassio sierico. I pazienti a rischio di sviluppare iperkaliemia comprendono quelli con insufficienza renale, diabete mellito o quelli che utilizzano in concomitanza diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio; od i pazienti che assumono altri farmaci associati con aumenti di potassio sierico (per es., eparina). Se si ritiene adeguato l'uso concomitante dei farmaci suddetti, si raccomanda il monitoraggio regolare del potassio sierico.

### Litio

Generalmente l'associazione di litio ed enalapril non è raccomandata (vedere 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione).

### 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 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 interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

### Differenze etniche

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

### Idroclorotiazide

#### Effetti metabolici ed endocrini

La terapia tiazidica può alterare la tolleranza al glucosio; può, quindi, rendersi necessario un aggiustamento del dosaggio degli agenti antidiabetici, compresa l'insulina.

I tiazidi possono diminuire l'escrezione urinaria di calcio e causare aumenti lievi e intermittenti della calcemia. Un'ipercalcemia marcata può svelare un iperparatiroidismo asintomatico. La terapia tiazidica deve essere sospesa prima che vengano effettuate le prove di funzionalità paratiroidea.

Aumenti dei livelli di colesterolo e trigliceridi possono essere associati alla terapia diuretica con tiazidi; tuttavia, al dosaggio di 12,5 mg contenuto in ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FG gli effetti, quando osservati, sono stati minimi.

In alcuni pazienti il trattamento con tiazidi può precipitare un'iperuricemia e/o gotta. L'enalapril può, tuttavia, indurre un aumento dell'acido urico nelle urine e di conseguenza attenuare l'effetto iperuricemico dell'idroclorotiazide.

Altri segni di squilibrio idroelettrolitico, specie nelle terapie protratte con tiazidi, sono l'ipokaliemia, l'iponatriemia e l'ipocloremia.

### Altro

Nei pazienti in trattamento con tiazidi, reazioni di ipersensibilità possono manifestarsi con o senza storia di allergia o asma bronchiale. Con l'uso dei tiazidi è stata osservata l'esacerbazione o l'attivazione del lupus eritematoso sistemico.

#### Uso pediatrico

Sicurezza ed efficacia nei bambini non sono state stabilite. L'uso del prodotto, pertanto, non è raccomandato in età pediatrica.

#### Uso negli anziani

In studi clinici l'efficacia e la tollerabilità dell' enalapril maleato e dell' idroclorotiazide, somministrati in concomitanza, sono state simili nei pazienti anziani e in quelli più giovani.

#### Eccipienti

ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FG contiene 139.8 mg di lattosio per compressa: 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.

## **4.5 INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI ED ALTRE FORME D'INTERAZIONE**

### **Enalapril maleato-Idroclorotiazide**

#### Potassio sierico

L'effetto di deplezione potassica dei diuretici tiazidici viene usualmente attenuato dall'effetto dell' enalapril maleato. Il potassio sierico rimane usualmente entro i limiti della norma (vedere sotto, 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione, Enalapril maleato, Diuretici risparmiatori di potassio ed integratori di potassio).

### **Enalapril maleato**

#### Diuretici risparmiatori di potassio ed integratori di potassio

Gli ACE-inibitori riducono la perdita di potassio indotta dai diuretici. I diuretici risparmiatori di potassio (per es., spironolattone triamterene ed amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono portare ad aumenti significativi del potassio sierico. Se l'uso concomitante è indicato a causa di dimostrata ipokalemia, essi devono essere utilizzati con cautela e con un monitoraggio frequente del potassio sierico (vedere 4.4 Avvertenze speciali ed opportune precauzioni d'impiego).

#### Diuretici (tiazidici o diuretici di ansa)

Il precedente trattamento con alti dosaggi di diuretici può dare luogo a deplezione della volemia ed a rischio di ipotensione quando si inizia la terapia con enalapril (vedere 4.4 Avvertenze speciali ed opportune precauzioni d'impiego, Enalapril maleato, Ipotensione sintomatica). Gli effetti ipotensivi possono essere ridotti dall'interruzione dei diuretici, dall'aumento della volemia o dall'assunzione di sali o instaurando una terapia con enalapril a bassa dose.



### Altri agenti antiipertensivi

L'uso concomitante di questi farmaci può aumentare l'effetto ipotensivo di enalapril. L'uso concomitante con nitroglicerina ed altri nitrati od altri vasodilatatori può ridurre ulteriormente la pressione arteriosa.

### Antagonisti del recettore dell'angiotensina II e 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, 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).

### Litio

Nel corso di somministrazione concomitante di litio ed ACE-inibitori sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche del litio ed episodi di tossicità da litio. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare ulteriormente i livelli del litio ed aumentare il rischio di tossicità da litio con gli ACE-inibitori. L'uso di enalapril con il litio non è raccomandato, ma se l'associazione è necessaria, si deve eseguire un attento monitoraggio dei livelli del litio sierico (vedere 4.4 Avvertenze speciali ed opportune precauzioni d'impiego).

### Antidepressivi triciclici/Antipsicotici/Anestetici/Narcotici

L'uso concomitante di alcuni farmaci anestetici, antidepressivi triciclici ed antipsicotici con gli ACE-inibitori può risultare in un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa (vedere 4.4 Avvertenze speciali ed opportune precauzioni d'impiego).

### Farmaci antinfiammatori non-steroidi (FANS) inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2

Co-somministrazione con FANS: quando ACE inibitori sono somministrati simultaneamente con farmaci anti-infiammatori non steroidei (per es. inibitori selettivi della Cox 2, acido acetil salicilico a partire da 325 mg/die e FANS non selettivi), si può verificare un'attenuazione dell'effetto anti-ipertensivo.

L'uso concomitante di ACE inibitori e FANS può portare ad un aumentato rischio di peggioramento della funzione renale che comprende possibile insufficienza renale acuta ed aumento dei livelli del potassio sierico specialmente in pazienti con pre-esistente compromessa funzione renale. La combinazione deve essere somministrata con cautela specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale all'inizio della terapia concomitante.

### Simpaticomimetici

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

### Antidiabetici

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE-inibitori e farmaci antidiabetici (insuline, farmaci ipoglicemizzanti orali) può causare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante con rischio di ipoglicemia. Questo effetto sembra verificarsi con maggiore probabilità durante le prime settimane di trattamento combinato ed in pazienti con compromissione della funzione renale.

### Alcool

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

### Acido acetilsalicilico, trombolitici e betabloccanti

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

### **Idroclorotiazide**

I seguenti farmaci, se somministrati in concomitanza, possono interagire con i diuretici tiazidici:

Alcool, barbiturici o narcotici: può verificarsi un potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

Farmaci antidiabetici (agenti orali e insulina): può rendersi necessario un aggiustamento del dosaggio del farmaco antidiabetico.

Altri farmaci antipertensivi: possono verificarsi effetti additivi o potenziamento.

Colestiramina e resine di colestipolo: l'assorbimento dell'idroclorotiazide viene compromesso dalla presenza di resine a scambio anionico. Dosi singole di colestiramina o di colestipolo si legano con l'idroclorotiazide e ne riducono l'assorbimento a livello del tratto gastrointestinale fino all'85% e al 43%, rispettivamente. ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FG deve, pertanto, essere somministrato un'ora prima dell'assunzione della resina.

Corticosteroidi, ACTH: possono intensificare la deplezione elettrolitica, in particolare l'ipopotassiemia.

Amine pressorie (es. adrenalina): è possibile una riduzione della risposta alle amine pressorie, ma non tale da precluderne la somministrazione.

Miorilassanti, non depolarizzanti (es. tubocurarina): è possibile un potenziamento della responsività al miorilassante.

Litio: L'uso concomitante con i diuretici non è raccomandato. I diuretici riducono la clearance renale del litio, comportando un alto rischio di tossicità da litio; leggere attentamente la scheda tecnica del preparato a base di litio, prima di utilizzare tali preparazioni.

Farmaci antinfiammatori non steroidei inclusi gli inibitori della COX-2: in alcuni pazienti, la somministrazione di un antinfiammatorio non steroideo inclusi gli inibitori della COX-2 può diminuire l'effetto diuretico, natriuretico e antiipertensivo dei diuretici.

Interazioni farmaco/esami di laboratorio: a causa dei loro effetti sul metabolismo del calcio, i tiazidi possono interferire con gli esami per la funzione paratiroidea (vedere 4.4 Avvertenze speciali ed opportune precauzioni d'impiego).

## 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 secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE

inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio.

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore.

Quando viene 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 ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

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

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

#### *Idroclorotiazide:*

C'è limitata esperienza con idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti.

Idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al suo meccanismo d'azione l'uso di idroclorotiazide durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto placentare e può causare effetti fetali e neonatali come ittero, alterazioni del bilancio elettrolitico e trombocitopenia.

Idroclorotiazide non deve essere usata per il trattamento dell'edema gestazionale, l'ipertensione gestazionale o la preeclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare senza un effetto benefico sul decorso della malattia.

Idroclorotiazide non deve essere usata per il trattamento dell'ipertensione in donne in gravidanza eccetto che in rare situazioni dove nessun altro trattamento potrebbe essere usato.

### 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 E IDROCLOROTIAZIDE FG in allattamento non è raccomandato per i neonati pretermine e nelle prime settimane dopo il parto, a causa del rischio ipotetico di effetti cardiovascolari e renali e perché non c'è abbastanza esperienza clinica.

Nei neonati più grandi, se ritenuto necessario per la madre, ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FG 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 E IDROCLOROTIAZIDE FG durante l'allattamento al seno non è raccomandato. Se ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FG 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**

Nel caso di guida o di uso di macchinari si deve tenere presente che occasionalmente sono stati segnalati capogiro e faticabilità.

## **4.8 EFFETTI INDESIDERATI**

ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FG è generalmente ben tollerato. Negli studi clinici, gli effetti collaterali sono stati in genere di natura lieve e transitoria; inoltre nella maggior parte dei casi non è stato necessario interrompere la terapia.

### **Enalapril maleato-Idroclorotiazide**

Gli effetti collaterali di più frequente rilevanza clinica sono stati capogiro e faticabilità, che in genere rispondevano alla riduzione del dosaggio e raramente hanno reso necessaria l'interruzione della terapia.

Altri effetti collaterali (1-2%) sono stati: cefalea, crampi muscolari, astenia, tosse, nausea, impotenza, effetti ortostatici inclusa l'ipotensione.

Effetti collaterali meno comuni che si sono verificati in studi clinici o durante la commercializzazione includono:

#### **Disturbi psichiatrici e del sistema nervoso**

Insomnia, sonnolenza, parestesia, vertigini, nervosismo.

#### **Disturbi cardiaci e del sistema vascolare**

Sincope, ipotensione non ortostatica, palpitazioni, tachicardia, dolore toracico.

Disturbi respiratori, del torace e del mediastino  
Dispnea.

Apparato gastrointestinale

Diarrea, vomito, dispepsia, dolore addominale, flatulenza, stipsi.

Cute e annessi

Sindrome di Stevens-Johnson, rash, prurito, diaforesi.

Altri

Alterazione della funzione renale, insufficienza renale, diminuzione della libido, secchezza delle fauci, gotta, tinnito, artralgia.

E' stato riportato un complesso sintomatologico che può includere 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.

Ipersensibilità/edema angioneurotico: raramente è stato riferito angioedema del volto, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o laringe (vedere Avvertenze speciali ed opportune precauzioni d'impiego).

Ricerche

Raramente si sono verificate alterazioni dei parametri di laboratorio clinicamente importanti associate alla somministrazione di ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FG. Occasionalmente sono state osservate iperglicemia, iperuricemia e ipokaliemia. Sono stati osservati incrementi dell'azotemia e della creatinemia ed elevazione degli enzimi epatici e/o della bilirubina serica. Questi sono di solito reversibili dopo la sospensione di ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FG. Si è avuta iperpotassiemia. Sono state riferite diminuzioni dell'emoglobina e dell'ematocrito.

Altri effetti collaterali riferiti con idroclorotiazide o enalapril maleato somministrati da soli e che possono essere potenziali effetti collaterali con ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FG sono i seguenti:

**Enalapril maleato**

[Molto comuni (>1/10); comuni (>1/100, <1/10); non comuni (>1/1.000, <1/100); rari (>1/10.000, <1/1.000); molto rari (<1/10.000), inclusi casi isolati.]

Sangue e sistema linfatico

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

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

Metabolismo e nutrizione

Non comuni: ipoglicemia (vedere 4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso, Pazienti diabetici).

Disturbi psichiatrici e del sistema nervoso

Comuni: cefalea, depressione.

Non comuni: confusione mentale, sonnolenza, insonnia, nervosismo, parestesie, vertigini.

Rari: alterazioni dell'attività onirica, disturbi del sonno.

#### Disturbi oculari

Molto comuni: visione offuscata.

#### Disturbi cardiaci e del sistema vascolare

Molto comuni: capogiro.

Comuni: ipotensione (inclusa l'ipotensione ortostatica), sincope, infarto del miocardio o accidente cerebrovascolare, possibilmente secondario ad ipotensione eccessiva in pazienti ad alto rischio (vedere 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego), dolore toracico, disritmie, angina pectoris, tachicardia.

Non comuni: ipotensione ortostatica, palpitazioni.

Rari: fenomeno di Raynaud.

#### Disturbi respiratori, del torace e del mediastino

Molto comuni: tosse.

Comuni: dispnea.

Non comuni: rinorrea, laringodinia e raucedine, broncospasmo/asma.

Rari: infiltrati polmonari, rinite, alveolite allergica/polmonite eosinofila.

#### Apparato gastrointestinale

Molto comuni: nausea

Comuni: diarrea, dolore addominale, disgeusia.

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

Rari: stomatite/ulcere aftose, glossite.

Molto rari: angioedema intestinale.

#### Sistema epatobiliare

Rari: insufficienza epatica, epatite - epatocellulare o colestatica, epatite inclusa necrosi, colestasi (compreso l'ittero).

#### Cute e annessi

Comuni: rash, ipersensibilità/edema angioneurotico: sono stati segnalati edema angioneurotico del volto, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o del laringe (vedere 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego).

Non comuni: diaforesi, prurito, orticaria, alopecia.

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

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.

### Sistema urinario

Non comuni: disfunzione renale, insufficienza renale, proteinuria.

Rari: oliguria.

### Disturbi del sistema riproduttivo e della mammella

Non comuni: impotenza.

Rari: ginecomastia.

### Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione

Molto comuni: astenia.

Comuni: faticabilità.

Non comuni: crampi muscolari, vampate, tinnito, malessere, febbre.

### Ricerche

Comuni: iperkalemia, aumenti della creatinina sierica.

Non comuni: aumenti della uremia, iponatremia.

Rari: aumenti degli enzimi epatici, aumenti della bilirubinemia.

## **Idroclorotiazide**

### Sangue e sistema linfatico

E' possibile che si verifichi trombocitopenia. In casi isolati: leucopenia, agranulocitosi, anemia, porpora, inibizione dell'attività del midollo osseo.

### Disturbi metabolici

Iperuricemia, iperglicemia, glicosuria o diminuzione della tolleranza ai glicidi; aumento del livello dei lipidi nel sangue in risposta a dosaggi elevati.

### Disturbi psichiatrici e del sistema nervoso

Cefalea.

### Disturbi oculari

Xantopsia (visione gialla).

### Disturbi cardiaci e del sistema vascolare

Aritmie cardiache, ipotensione ortostatica, che può essere potenziata da alcool, barbiturici, ipnotici o sedativi.

### Apparato gastrointestinale

Sono state osservate perdita dell'appetito, moderata nausea, vomito, gastrospasmo, diarrea o possibile stitichezza, pancreatite.

### Sistema epatobiliare

Raramente, colestasi intraepatica o ittero.

### Cute e annessi

Possono aversi alterazioni dermatologiche da ipersensibilità, quali porpora, fotosensibilizzazione, esantema, orticaria e, in casi rarissimi, angioite necrotizzante e sindrome di Stevens-Johnsons.

### Disturbi dell'equilibrio idrosalino

Ipopotassiemia, iposodiemia, ipomagnesemia. In casi isolati: alcalosi ipocloremica, ipercalcemia.

#### Varie

Insufficienza renale, reazioni da idiosincrasia (edema polmonare); crampi muscolari, impotenza, astenia e raramente asma e reazioni anafilattoidi.

### **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 [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## **4.9 SOVRADOSAGGIO**

### **Enalapril maleato**

Sono disponibili dati limitati sul sovradosaggio nell'uomo. Le manifestazioni più importanti sono rappresentate da marcata ipotensione, che inizia circa sei ore dopo l'ingestione delle compresse, concomitante al blocco del sistema renina-angiotensina, e stupore. I sintomi associati con il sovradosaggio di ACE inibitori possono includere shock circolatorio, disturbi elettrolitici, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiro, ansia e tosse. Dopo ingestione di 300 mg e 440 mg di enalapril sono stati riportati livelli sierici di enalaprilato rispettivamente di 100 e 200 volte più elevati di quelli in genere osservati dopo dosi terapeutiche.

Il trattamento raccomandato del sovradosaggio è l'infusione endovenosa di soluzione fisiologica. In caso di ipotensione il paziente deve essere posto in posizione supina. Se disponibile, si può prendere in considerazione un trattamento con infusione di angiotensina II e/o catecolamine. Se l'ingestione è recente, instaurare misure atte all'eliminazione dell'enalapril maleato (per es.: emesi, lavanda gastrica, somministrazione di adsorbenti e solfato di sodio). L'enalaprilato può essere rimosso dal circolo generale mediante emodialisi (vedere 4.4 Avvertenze speciali ed opportune precauzioni d'impiego, Pazienti in emodialisi). Per la bradicardia refrattaria alla terapia è indicato il trattamento con pace-maker. Segni vitali, elettroliti sierici e concentrazioni della creatinina devono essere in monitoraggio continuo.

### **Idroclorotiazide**

I segni e sintomi più comunemente osservati sono quelli causati dalla deplezione degli elettroliti (ipokaliemia, ipocloremia, iponatriemia) e dalla disidratazione, come risultato di un'eccessiva diuresi. Se il paziente è anche in trattamento con digitale, l'ipokaliemia può accentuare un'aritmia cardiaca.



## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 PROPRIETÀ FARMACODINAMICHE

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori e diuretici; codice ATC: C09BA02

ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FG (enalapril maleato/idroclorotiazide) è l'associazione di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (enalapril maleato) e un diuretico (idroclorotiazide); questa associazione conferisce a ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FG proprietà antipertensive e diuretiche.

L'enalapril maleato è chimicamente denominato come (S)-1-[N-[1-(etossicarbonil)-3-fenilpropil]-L-alanil]-L-prolina maleato (1:1), mentre l'idroclorotiazide è 6-cloro-7-solfamoi-3,4-diidro-(2H)-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-diossido.

L'enalapril maleato e l'idroclorotiazide sono stati usati singolarmente o in concomitanza per il trattamento dell'ipertensione.

Gli effetti antipertensivi di questi due agenti sono additivi e si mantengono per almeno 24 ore.

E' stato dimostrato che il componente enalapril maleato di ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FG attenua la perdita di potassio associata all'idroclorotiazide.

L'enalapril maleato e l'idroclorotiazide hanno uno schema di dosaggio simile. ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FG presenta, una formulazione conveniente per la somministrazione concomitante di enalapril maleato e idroclorotiazide.

#### *Meccanismo d'azione*

##### *Enalapril maleato*

L'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) è una peptidil dipeptidasi che catalizza la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II una sostanza ad azione pressoria. Dopo l'assorbimento, l'enalapril viene idrolizzato ad enalaprilato, che inibisce l'ACE. L'inibizione dell'ACE da luogo ad una diminuzione dei livelli plasmatici di angiotensina II, portando ad un aumento dell'attività reninica plasmatica (dovuto all'interruzione del feedback negativo esercitato sul rilascio di renina) e ad una diminuita secrezione di aldosterone. ACE è identico alla kininasi II; di conseguenza l'enalapril può anche bloccare la degradazione della bradichinina, un potente vasodepressore peptidico. Tuttavia il ruolo di quest'ultimo negli effetti terapeutici dell'enalapril è ancora da chiarire. Il meccanismo attraverso il quale l'enalapril abbassa la pressione arteriosa sembra principalmente costituito dalla soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, che gioca un ruolo di grande importanza nella regolazione pressoria. L'enalapril svolge un'azione antipertensiva anche in pazienti con ipertensione a bassa renina.

La somministrazione di enalapril maleato a pazienti con ipertensione ha dato luogo ad una riduzione della pressione arteriosa sia in clino che in ortostatismo, 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 dell'enalapril maleato non è associata ad un rapido aumento della pressione arteriosa.

L'inibizione efficace 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-relata. È stato dimostrato, tuttavia, che alle dosi raccomandate gli effetti antipertensivi ed emodinamici vengono mantenuti per almeno 24 ore.

In studi emodinamici in pazienti con ipertensione essenziale, la riduzione pressoria è accompagnata da una riduzione delle resistenze arteriose periferiche con un lieve 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. Nei pazienti che già prima del trattamento presentavano una velocità di filtrazione glomerulare bassa, questa di solito aumentava.

Il trattamento antipertensivo con enalapril porta ad una significativa riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra, conservando il rendimento sistolico del ventricolo sinistro.

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.

### *Enalapril maleato - Idroclorotiazide*

#### *Enalapril maleato - Idroclorotiazide*

L'idroclorotiazide è un agente diuretico ed antipertensivo che aumenta l'attività reninica plasmatica. Sebbene l'enalapril da solo abbia un'attività antipertensiva anche in pazienti con ipertensione a bassa renina, la somministrazione concomitante di idroclorotiazide in questi pazienti porta ad una maggiore riduzione pressoria.

Negli studi clinici l'entità della riduzione pressoria osservata con l'associazione di enalapril maleato ed idroclorotiazide era superiore a quella osservata con ciascuno dei due componenti usati singolarmente. Inoltre, l'effetto antipertensivo di enalapril maleato ed idroclorotiazide si è mantenuto per almeno 24 ore.

## **5.2 PROPRIETÀ FARMACOCINETICHE**

### *Enalapril maleato*

L'enalapril maleato somministrato per via orale, viene rapidamente assorbito, raggiungendo concentrazioni sieriche di picco entro un'ora dalla somministrazione. Sulla base del recupero urinario, la percentuale di enalapril assorbito dopo somministrazione orale è circa il 60%. L'enalapril, una volta assorbito, 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 3-4 ore dopo una dose orale di enalapril maleato. 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. A parte la conversione ad enalaprilato, non è stato evidenziato un significativo metabolismo dell'enalapril.

Il profilo delle concentrazioni seriche di enalaprilato mostra una prolungata fase terminale, chiaramente associata al legame con l'ACE. In soggetti con normale funzionalità renale, lo stato di equilibrio delle concentrazioni seriche viene raggiunto in quarta giornata di terapia con enalapril maleato. L'emivita efficace di accumulo di enalaprilato dopo dosi multiple di enalapril maleato per os è di 11 ore. L'assorbimento di enalapril maleato per os non viene influenzato dalla presenza di cibo nel tratto gastrointestinale.

Il grado di assorbimento e di idrolisi dell'enalapril sono simili per tutte le dosi comprese nel range terapeutico raccomandato.

#### *Allattamento*

Dopo una singola dose orale di 20 mg in 5 donne nel postpartum, il valore medio del picco di enalapril nel latte era 1,7µg/L (intervallo da 0,54 a 5,9 µg/L) dopo 4-6 ore dalla dose. Il valore medio del picco di enalaprilato era 1,7µg/L (intervallo da 1,2 a 2,3µg/L); i picchi si verificavano in momenti diversi nel periodo di 24 ore. Usando i dati del livello di picco nel latte la massima quantità ingerita stimata da un neonato allattato esclusivamente al seno sarebbe circa 0,16% della dose materna aggiustata per il peso. Una donna che aveva preso una dose orale di 10 mg al giorno di enalapril per 11 mesi aveva livelli di picco di enalapril nel latte di 2 µg/L 4 ore dopo la dose e livelli di picco di enalaprilato di 0,75 µg/L circa 9 ore dopo la dose. La quantità totale di enalapril ed enalaprilato dosata nel latte durante il periodo di 24 ore era 1,44 µg/L e 0,63 µg/L rispettivamente. I livelli di enalaprilato nel latte erano irrilevabili (<0,2µg/L) 4 ore dopo una singola dose di enalapril 5 mg in una madre e 10 mg in due madri; i livelli di enalapril non erano determinati.

#### *Idroclorotiazide*

L'idroclorotiazide non viene metabolizzato, ma è rapidamente eliminato per via renale. Con il monitoraggio dei livelli plasmatici per almeno 24 ore, si è osservato che l'emivita plasmatica variava in un range di 5,6-14,8 ore. Almeno il 61% della dose orale è eliminata immodificata entro 24 ore. L'idroclorotiazide attraversa la barriera placentare ma non quella ematoencefalica.

#### *Enalapril maleato - Idroclorotiazide*

Dosi multiple concomitanti di enalapril maleato e idroclorotiazide hanno un effetto scarso o nullo sulla biodisponibilità di ciascuno di questi farmaci. La compressa dell'associazione è bioequivalente alla somministrazione concomitante dei due componenti separati.

### **5.3 DATI PRECLINICI DI SICUREZZA**

#### *Enalapril maleato*

##### *Tossicità subacuta e cronica*

*Ratti:* in ratti trattati fino ad 1 anno con 10-30-90 mg/kg/die si ebbe a tutti i livelli di dosaggio una lieve riduzione dell'accrescimento ponderale medio; i valori di azotemia aumentarono nei ratti trattati con 30 o 90 mg/kg/die, tuttavia, non furono riscontrate variazioni istologiche a livello renale farmaco-dipendenti.

*Cani*: cani trattati fino ad 1 anno con 15 mg/kg/die non mostrarono variazioni farmaco-dipendenti.

*Scimmie*: scimmie trattate per un mese con 30 mg/kg/die non mostrarono variazioni farmaco-dipendenti.

Sono stati compiuti studi di teratogenesi in ratti e conigli e sono stati valutati gli effetti dell'enalapril sulla riproduzione e sullo sviluppo postnatale dei ratti. Enalapril è stato somministrato a femmine di ratto gravide a dosi fino a 1.200 mg/kg/die (2.000 volte la dose massima per l'uomo) dal 6° al 17° giorno di gestazione e non è stata riscontrata alcuna prova di embrio-letalità o teratogenicità.

Non sono stati rilevati effetti avversi sull'attività riproduttiva in ratti maschi e femmine trattati con dosi da 10 a 90 mg/kg/die di enalapril. Né l'enalapril, né l'enalaprilato, né l'enalapril associato ad idroclorotiazide è stato mutagenico nel test mutageno microbico di Ames con o senza attivazione metabolica. L'associazione di enalapril e idroclorotiazide è stata negativa in un'analisi di eluizione alcalina in vitro in epatociti di ratto e in un'analisi di aberrazione cromosomica in vitro. Nessun effetto cancerogeno è stato messo in evidenza dopo 106 settimane di somministrazione di enalapril nel ratto, con dosi fino a 90 mg/kg/die (150 volte la dose massima giornaliera per l'uomo).

Enalapril è stato anche somministrato per 94 settimane a maschi e femmine di topi a dosi fino a 90 e 180 mg/kg/die rispettivamente (150 e 300 volte la dose massima giornaliera per l'uomo) e non è stata riscontrata alcuna prova di carcinogenicità.

#### *Idroclorotiazide*

In studi di tossicologia acuta e cronica è stato osservato che l'idroclorotiazide presenta una tossicità relativamente bassa. I cani tollerano fino a 2.000 mg/kg per os senza segni di tossicità. Negli studi di tossicologia orale cronica nel ratto utilizzando dosi fino a 2.000 mg/kg/die per 5 giorni a settimana per 26 settimane non sono stati osservati segni dell'effetto del farmaco, né alterazioni farmaco-relate all'autopsia. L'idroclorotiazide è stato somministrato in ratti in uno studio di due cucciolate, nel topo in uno studio di 2 generazioni e in conigli con test di gravidanza positivo. Nessuno di questi studi ha mostrato effetti teratogeni dell'idroclorotiazide. La prole accresciuta fino allo svezzamento o alla maturità non ha mostrato segni di effetti correlabili al trattamento.

#### *Enalapril maleato - idroclorotiazide*

Non è stato osservato nessun segno di tossicità acuta orale dell'enalapril in topi pretrattati con idroclorotiazide per os.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Sodio bicarbonato; lattosio monoidrato; ferro ossido giallo; amido di mais; amido di mais pregelatinizzato; magnesio stearato.

### **6.2 INCOMPATIBILITÀ**

Non applicabile

### **6.3 PERIODO DI VALIDITÀ**

2 anni

#### **6.4 SPECIALI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a temperatura non superiore a 30 °C

#### **6.5 NATURA E CONTENUTO DEL CONTENITORE**

Le compresse sono contenute in blister di alluminio. Confezione da 14 compresse

#### **6.6 ISTRUZIONI PER L'USO E LA MANIPOLAZIONE**

Nessuna istruzione particolare.

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

FG S.r.l.

Via San Rocco 6

85033 - Episcopia (PZ)

#### **8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE FG 20 mg + 12,5 mg compresse AIC:  
037632015

#### **9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

03/12/2007

#### **10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**