

## Riassunto delle caratteristiche del prodotto

### 1. Denominazione del medicinale

Enalapril e Idroclorotiazide Mylan Generics 20 mg/12,5 mg compresse

### 2. Composizione qualitativa e quantitativa

Principi attivi: enalapril maleato e idroclorotiazide.

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

Eccipienti: lattosio monoidrato.

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

### 3. Forma farmaceutica

Compresse bianche, tondeggianti, con bordo smussato e linea di incisione su di un lato.

La linea di incisione sulla compressa serve per agevolare 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.

Enalapril e Idroclorotiazide Mylan Generics con associazione a dose fissa (20 mg enalapril/12,5 mg idroclorotiazide) è indicato nei pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata con il solo enalapril.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Si raccomanda l'aggiustamento posologico individuale dei componenti. Ove sia clinicamente appropriato, è possibile prendere in considerazione un cambiamento diretto dalla monoterapia alla terapia con associazione a dose fissa.

La dose raccomandata è una compressa di Enalapril e Idroclorotiazide Mylan Generics al giorno.

Nei pazienti con deplezione idrosalina e/o del volume circolante (per es. vomito/diarrea, terapia concomitante con diuretici) associata a insufficienza cardiaca o grave ipertensione potrebbe presentarsi una riduzione eccessiva della pressione arteriosa.

#### *Pazienti con insufficienza renale*

Enalapril e Idroclorotiazide Mylan Generics è controindicato nell'insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina >30 ml/min e <80 ml/min) la regolazione della dose deve essere effettuata con particolare attenzione (aggiustamento posologico graduale dei singoli principi attivi).

#### *Bambini e adolescenti (< 18 anni)*

L'associazione di enalapril e idroclorotiazide non è raccomandata per l'uso nei bambini a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

#### *Anziani*

La dose deve essere in linea con la funzionalità renale del paziente anziano (vedere paragrafo 4.4).

#### Modo di somministrazione

Enalapril e Idroclorotiazide Mylan Generics può essere assunto indipendentemente dai pasti. La dose giornaliera deve essere assunta al mattino con una bevanda.

#### Durata del trattamento

Se non si presenta alcun effetto indesiderato, è possibile continuare il trattamento con queste compresse senza alcun limite di tempo e coerentemente alla risposta clinica.

La durata di somministrazione è determinata dal medico curante.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità all'enalapril, a qualsiasi altro ACE inibitore, all'idroclorotiazide o a qualsiasi altro diuretico tiazidico o sulfamidico (prestare attenzione a possibili reazioni crociate) o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- storia di angioedema associato a precedente terapia con un ACE inibitore, angioedema ereditario o idiopatico;

- grave compromissione renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) e dialisi;
- anuria;
- grave insufficienza epatica (pre-coma/coma epatico);
- secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### Enalapril

##### *Ipotensione sintomatica e squilibrio elettrolitico*

L'ipotensione sintomatica è un evento raro nel paziente iperteso senza complicanze. Nei pazienti ipertesi in terapia con l'enalapril, l'ipotensione sintomatica compare più facilmente se il paziente è arrivato alla deplezione volumetrica o ha uno squilibrio elettrolitico che può manifestarsi a seguito di terapia diuretica, restrizione dietetica di sale alimentare, dialisi, diarrea o vomito (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

In alcuni pazienti deve essere effettuato un controllo regolare degli elettroliti sierici ad appropriati intervalli. Nei pazienti con insufficienza cardiaca associata o meno a insufficienza renale è stata osservata ipotensione sintomatica. Essa compare con maggiore probabilità nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca in forma più grave, indicata dall'uso di alte dosi di diuretici dell'ansa, iponatriemia o compromissione della funzionalità renale. In questi pazienti, la terapia deve essere avviata sotto controllo medico preferibilmente presso un ospedale e i pazienti devono essere seguiti con attenzione ad ogni aggiustamento posologico di enalapril e/o del diuretico. Considerazioni simili possono essere applicate ai pazienti con cuore ischemico o patologia cerebrovascolare nei quali una riduzione eccessiva della pressione arteriosa potrebbe causare un infarto miocardico o ictus.

In caso di comparsa di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, deve ricevere un'infusione di normale soluzione fisiologica per via endovenosa. Una risposta ipotensiva transitoria non rappresenta una controindicazione per ulteriori dosi, che possono solitamente essere somministrate a dosi ridotte o uno dei principi attivi può essere appropriatamente utilizzato da solo senza difficoltà una volta che la pressione arteriosa sia aumentata dopo l'espansione volumetrica.

### *Stenosi della valvola aortica e mitralica/cardiomiopatia ipertrofica*

Come per tutti i vasodilatatori, gli ACE inibitori devono essere somministrati con attenzione ai pazienti con ostruzione del tratto di efflusso valvolare o aortico del ventricolo sinistro ed evitati nei casi di shock cardiogeno e ostruzione emodinamicamente significativa.

### *Compromissione della funzionalità renale*

Nei casi di compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 80 ml/min) il dosaggio iniziale di enalapril deve essere aggiustato conformemente alla clearance della creatinina del paziente e quindi in funzione della risposta del paziente alla terapia stessa. In questi pazienti il controllo di routine di potassio e creatinina fa parte della normale pratica medica.

In associazione all'enalapril è stata riferita insufficienza renale, principalmente in pazienti con grave insufficienza cardiaca o patologia renale sottostante, compresa la stenosi dell'arteria renale. Se riconosciuta immediatamente e trattata in modo appropriato, l'insufficienza renale associata a terapia con l'enalapril è solitamente reversibile.

Con la somministrazione dell'enalapril in associazione a un diuretico alcuni pazienti ipertesi senza alcuna preesistente patologia renale apparente hanno sviluppato un innalzamento dei valori di azotemia e creatinina sierica. In tal caso potrebbe essere necessaria una riduzione del dosaggio di enalapril e/o una sospensione del diuretico. Tale situazione deve far sospettare la possibilità di sottostante stenosi dell'arteria renale (vedere paragrafo 4.4).

### *Ipertensione renovascolare*

Se i pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria del singolo rene funzionante vengono trattati con ACE inibitori vi è un aumento nel rischio di ipotensione e insufficienza renale. La perdita della funzionalità renale può presentarsi con cambiamenti anche lievi nella creatinina sierica. In tali pazienti, la terapia deve essere avviata sotto stretto controllo medico a basse dosi, con un'attenta titolazione e mantenendo sotto controllo la funzionalità renale.

### *Trapianto di rene*

Non esistono dati relativi alla somministrazione di Enalapril e Idroclorotiazide Mylan Generics nei pazienti che hanno subito di recente un trapianto di rene. Il trattamento con Enalapril e Idroclorotiazide Mylan Generics non è pertanto raccomandato.

### *Insufficienza epatica*

Raramente, gli ACE inibitori sono stati associati a una sindrome che inizia con ittero colestatico o epatite e progredisce a necrosi epatica fulminante e (a volte) decesso. Il meccanismo di tale sindrome è ancora ignoto. I pazienti in terapia con ACE inibitori che sviluppano ittero o innalzamento marcato degli enzimi epatici devono sospendere l'ACE inibitore ed essere sottoposti ad appropriato controllo medico.

### *Neutropenia/Agranulocitosi*

Nei pazienti in terapia con ACE inibitori sono stati riferiti neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia. Nei pazienti con una normale funzionalità renale e nessuna altra possibile complicazione, la neutropenia si presenta raramente. Enalapril deve essere utilizzato con estrema cautela nei pazienti con collagenopatia vascolare, in terapia con immunosoppressori, allopurinolo o procainamide, o con un'associazione di tali possibili complicazioni, in particolar modo in caso di preesistente compromissione della funzionalità renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi che in alcuni casi non hanno risposto ad intensa terapia antibiotica. In caso di utilizzo di enalapril in questi pazienti si consiglia il controllo periodico della conta leucocitaria e i pazienti devono essere avvertiti di riferire qualsiasi segno di infezione.

### *Ipersensibilità/Angioedema*

Nei pazienti in terapia con ACE inibitori, compreso l'enalapril, sono stati riferiti rari casi di angioedema del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o laringe. Ciò può presentarsi in qualsiasi momento della terapia. In tali casi, l'enalapril deve essere sospeso immediatamente e devono essere avviati una terapia e un controllo adatti in modo da assicurare la completa risoluzione dei sintomi prima di dimettere i pazienti. Nella circostanza in cui la presentazione dell'edema sia confinata al viso e alle labbra, la condizione generalmente si risolve senza alcun trattamento, sebbene gli antistaminici possano essere utilizzati per alleviare i sintomi. In caso di presentazione di edema della sola lingua, senza distress respiratorio, potrebbe essere comunque necessario un periodo prolungato di osservazione del paziente, poiché il trattamento con antistaminici e corticosteroidi potrebbe non essere sufficiente.

In rari casi sono stati riferiti decessi causati da angioedema associato a edema laringeo o della lingua. È probabile che i pazienti con interessamento di lingua, glottide o laringe

subiscano un'ostruzione delle vie aeree, in particolar modo coloro con una storia di chirurgia delle vie aeree.

In caso di coinvolgimento di lingua, glottide o laringe, potenziali cause di ostruzione delle vie aeree, è necessario somministrare immediatamente una terapia adatta, che potrebbe comprendere una soluzione di adrenalina 1:1000 (da 0,3 ml a 0,5 ml) per via sottocutanea e/o misure atte ad assicurare la pervietà delle vie aeree.

Nei pazienti di colore in cura con ACE inibitori è stata riferita un'incidenza maggiore di angioedema rispetto ai pazienti non di colore. Comunque, in generale, sembra che nei pazienti di colore ci sia un rischio aumentato per l'angioedema.

I pazienti con storia di angioedema non correlato a terapia con ACE inibitori durante la somministrazione di un ACE inibitore possono presentare un aumento nel rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.3).

#### *Reazioni anafilattoidi durante la terapia di desensibilizzazione al veleno degli imenotteri*

In rari casi, durante la desensibilizzazione al veleno degli imenotteri i pazienti in terapia con ACE inibitori hanno avuto reazioni anafilattoidi potenzialmente fatali. Tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente la terapia con ACE inibitori prima di ciascuna desensibilizzazione.

#### *Reazioni anafilattoidi durante la LDL aferesi*

In rari casi, i pazienti cui vengono somministrati ACE inibitori durante la LDL aferesi con il destrano solfato hanno avuto reazioni anafilattoidi potenzialmente fatali. Tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente la terapia con ACE inibitori prima di ciascuna aferesi.

#### *Pazienti in emodialisi*

L'uso di enalapril non è raccomandato nei pazienti che richiedono una dialisi a seguito di insufficienza renale. Nei pazienti dializzati con membrane ad alto flusso (per es. AN 69) e trattati in associazione con un ACE inibitore sono state riferite reazioni anafilattoidi. In questi pazienti è necessario prendere in considerazione la possibilità di utilizzare un tipo differente di membrana per la dialisi o una classe diversa di farmaci antipertensivi.

### *Pazienti diabetici*

Nei pazienti diabetici in terapia con farmaci antidiabetici orali o insulina, durante il primo mese di terapia con un ACE inibitore il controllo glicemico deve essere mantenuto attentamente sotto controllo (vedere paragrafo 4.5).

### *Tosse*

Con l'uso di ACE inibitori è stata riferita tosse. La tosse è tipicamente non produttiva, persistente e si risolve dopo l'interruzione della terapia. La tosse indotta da ACE inibitore deve essere considerata come parte della diagnosi differenziale per la tosse.

### *Chirurgia/Anestesia*

Nei pazienti che devono essere sottoposti a importanti interventi chirurgici o durante l'anestesia con farmaci che producono ipotensione, l'enalapril può bloccare la formazione di angiotensina II secondaria a un rilascio compensatorio di renina. In caso di presentazione di ipotensione causata da tale meccanismo, è possibile correggerla per mezzo di espansione volumetrica.

### *Iperkaliemia*

In alcuni pazienti trattati con ACE inibitori, compreso l'enalapril, sono stati osservati degli innalzamenti nei livelli sierici di potassio. Fattori di rischio per lo sviluppo di iperkaliemia comprendono insufficienza renale, peggioramento della funzione renale, l'età (>70 anni), diabete mellito, eventi che sopraggiungono, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica, e l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (ad es., spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio; o l'assunzione concomitante di altri farmaci associati con aumenti di potassio sierico (per es., eparina). Soprattutto in pazienti con funzione renale compromessa, l'uso di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio può portare ad un aumento significativo del potassio sierico. L'iperkaliemia può causare aritmie serie, talvolta fatali. Se si ritiene adeguato l'uso concomitante di enalapril e uno qualsiasi dei farmaci suddetti, questi devono essere usati con cautela e con frequente monitoraggio del potassio sierico.

### *Litio*

L'associazione di litio ed enalapril non viene generalmente raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

### *Differenze etniche*

Come per altri ACE inibitori, l'enalapril sembrerebbe essere meno efficace nell'abbassamento della pressione arteriosa nei pazienti di colore che non nei pazienti non di colore, probabilmente a causa di una maggior prevalenza di stati di bassi livelli di renina nella popolazione ipertesa di colore.

### *Gravidanza e allattamento*

Durante la gravidanza non si deve avviare alcuna terapia con ACE inibitori. A meno che una terapia continuativa con ACE inibitori non sia considerata essenziale, la terapia delle pazienti che stanno pianificando una gravidanza deve essere modificata verso trattamenti antipertensivi alternativi che abbiano un profilo di sicurezza certo per l'uso in gravidanza. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se necessario, deve essere avviata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

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

### Idroclorotiazide

#### *Compromissione della funzionalità renale*

I diuretici tiazidici non sono appropriati per l'uso in pazienti con compromissione renale e non sono efficaci a valori della clearance della creatinina  $\leq 30$  ml/min (es. insufficienza renale moderata o grave). Nei pazienti con patologia renale i diuretici tiazidici possono precipitare l'azotemia. Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale possono svilupparsi gli effetti cumulativi del farmaco. Qualora si evidenzino una compromissione progressiva della funzionalità renale, indicata da un innalzamento di azoto non proteico (NPN), è necessaria una rivalutazione attenta della terapia che comprenda la possibilità di interruzione della terapia diuretica.



### *Compromissione della funzionalità epatica*

I diuretici tiazidici devono essere utilizzati con cautela nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica o patologia epatica progressiva, poiché alterazioni secondarie del bilancio idrosalino potrebbero precipitare in coma epatico.

### *Effetti metabolici ed endocrini*

La terapia con diuretici tiazidici potrebbe compromettere la tolleranza al glucosio. Nei pazienti diabetici potrebbe essere necessaria una regolazione del dosaggio di insulina o ipoglicemizzanti orali (vedere paragrafo 4.5). Durante la terapia con diuretici tiazidici potrebbe manifestarsi un diabete mellito latente.

Alla terapia con diuretici tiazidici è stato associato un innalzamento nei livelli di colesterolo e trigliceridi; tuttavia, al dosaggio di 12,5 mg di idroclorotiazide, gli effetti segnalati sono stati minimi o nulli. In aggiunta, in studi clinici con 6 mg di idroclorotiazide, non è stato segnalato alcun effetto clinicamente significativo su glucosio, colesterolo, trigliceridi, sodio, magnesio o potassio.

In alcuni pazienti la terapia con diuretici tiazidici può precipitare l'iperuricemia e/o la gotta. Questo effetto sull'iperuricemia sembra essere dose-dipendente e non è clinicamente significativo al dosaggio di 6 mg di idroclorotiazide. L'enalapril può, in aggiunta, indurre un aumento dell'acido urico nelle urine e di conseguenza attenuare l'effetto iperuricemico dell'idroclorotiazide.

### *Squilibrio idroelettrolitico*

Come per tutti i pazienti in terapia con diuretici, è necessario effettuare a intervalli regolari una determinazione periodica degli elettroliti sierici.

I diuretici tiazidici, compreso l'idroclorotiazide, possono causare uno squilibrio idrosalino (ipokaliemia, iponatriemia e alcalosi ipocloremica). I segni premonitori di squilibrio idrosalino sono secchezza delle fauci, sete, debolezza, letargia, torpore, irrequietezza, dolore muscolare o crampi, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastrointestinali come nausea o vomito.

Sebbene con l'utilizzo di diuretici tiazidici si possa sviluppare ipokaliemia, la terapia concomitante con l'enalapril può ridurre l'ipokaliemia indotta da diuretici. Il rischio di ipokaliemia è maggiore nei pazienti con cirrosi epatica, nei pazienti con diuresi rapida, in coloro che stanno assumendo una quantità inadeguata di elettroliti per via orale e nei

pazienti che stanno assumendo una terapia concomitante con corticosteroidi o ACTH (vedere paragrafo 4.5).

Con climi caldi, il paziente edematoso può sviluppare iponatriemia da diluizione. Il deficit di cloro è generalmente lieve e solitamente non necessita di terapia.

I diuretici tiazidici possono far calare l'escrezione urinaria di calcio e possono causare un innalzamento intermittente e lieve dei livelli sierici di calcio in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio. Un'ipercalcemia marcata potrebbe essere una prova di un iperparatiroidismo nascosto. I diuretici tiazidici devono essere sospesi prima di effettuare gli esami di funzionalità paratiroidea.

È stato dimostrato che i diuretici tiazidici causano un innalzamento dell'escrezione urinaria di magnesio, che potrebbe causare ipomagnesiemia.

#### *Lupus eritematoso sistemico*

Con l'utilizzo di diuretici tiazidici è stata riferita un'esacerbazione o attivazione del lupus eritematoso sistemico.

#### *Test antidoping*

L'idroclorotiazide contenuta in questo farmaco potrebbe causare un risultato positivo alle analisi dei test antidoping.

#### *Ipersensibilità*

Nei pazienti in trattamento con diuretici tiazidici con o senza storia di allergia o asma bronchiale potrebbero presentarsi reazioni da ipersensibilità.

#### Associazione Enalapril/Idroclorotiazide

##### *Ipotensione sintomatica e squilibrio elettrolitico*

L'ipotensione sintomatica è un evento raro nel paziente iperteso senza complicanze. Nei pazienti ipertesi in terapia con Enalapril e Idroclorotiazide Mylan Generics, l'ipotensione sintomatica compare più facilmente se il paziente è arrivato alla deplezione volumetrica che può manifestarsi a seguito di terapia diuretica, restrizione dietetica di sale alimentare, dialisi, diarrea o vomito (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

In tali pazienti deve essere effettuato un controllo regolare degli elettroliti sierici ad appropriati intervalli. Un monitoraggio attento deve essere applicato ai pazienti con cuore

ischemico o patologia cerebrovascolare nei quali una riduzione eccessiva della pressione arteriosa potrebbe causare un infarto miocardico o accidente cerebrovascolare. Nei pazienti con insufficienza cardiaca associata o meno a insufficienza renale è stata osservata ipotensione sintomatica.

In caso di comparsa di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, deve ricevere un'infusione di normale soluzione fisiologica per via endovenosa. Una risposta ipotensiva transitoria non rappresenta una controindicazione per ulteriori dosi, che possono solitamente essere somministrate senza difficoltà una volta che la pressione arteriosa sia aumentata dopo l'espansione volumetrica.

#### *Compromissione della funzione renale*

Enalapril e Idroclorotiazide Mylan Generics non deve essere somministrato ai pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina  $< 80$  ml/min e  $> 30$  ml/min) fino a quando la titolazione dell'enalapril ha mostrato la necessità per la dose presente in questa formulazione (vedere paragrafo 4.2).

Con la somministrazione dell'enalapril in associazione a un diuretico alcuni pazienti ipertesi senza alcuna preesistente patologia renale apparente hanno sviluppato un innalzamento dei valori di azotemia e creatinina sierica (vedere paragrafo 4.4, *Enalapril – Compromissione della funzionalità renale; Idroclorotiazide – Compromissione della funzionalità renale*). Se ciò accade, è necessario interrompere il trattamento con Enalapril e Idroclorotiazide Mylan Generics. Tale situazione deve far sospettare la possibilità di sottostante stenosi dell'arteria renale (vedere paragrafo 4.4, *Enalapril – Ipertensione renovascolare*).

#### *Rischio di ipokaliemia*

L'associazione di un ACE inibitore e di un diuretico tiazidico non esclude la presentazione di ipokaliemia. È necessario effettuare un controllo regolare dei livelli di potassio sierico.

#### *Associazione con litio*

Enalapril e Idroclorotiazide Mylan Generics non è raccomandato in associazione con il litio a causa del potenziamento della tossicità del litio (vedere paragrafo 4.5).

### *Eccipienti*

Questo medicinale contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere Enalapril e Idroclorotiazide Mylan Generics.

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

### Enalapril

#### *Diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio*

Gli ACE inibitori attenuano la perdita di potassio indotta dai diuretici. I diuretici risparmiatori di potassio (per es. spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono causare innalzamenti significativi nei livelli sierici di potassio. Qualora sia indicato l'utilizzo concomitante a causa di una ipokaliemia dimostrata, essi devono essere utilizzati con cautela e con controlli frequenti dei livelli sierici di potassio (vedere paragrafo 4.4).

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

Un trattamento precedente con alte dosi di diuretici può causare, all'avvio della terapia con l'enalapril, una deplezione volumetrica e un rischio di ipotensione (vedere paragrafo 4.4). Gli effetti ipotensivi possono essere ridotti interrompendo la terapia diuretica, aumentando l'assunzione di liquidi o elettroliti o avviando la terapia con una bassa dose di enalapril.

#### *Altri antipertensivi*

L'utilizzo concomitante di tali farmaci può causare un innalzamento degli effetti ipotensivi dell'enalapril. L'utilizzo concomitante di nitroglicerina e altri nitrati, o altri vasodilatatori, può ridurre ulteriormente la pressione arteriosa.

#### *Litio*

Durante la somministrazione concomitante di litio e ACE inibitori sono stati riferiti innalzamenti reversibili nelle concentrazioni sieriche di litio e tossicità. L'utilizzo concomitante di diuretici tiazidici può causare un ulteriore innalzamento dei livelli di litio e aumenta il rischio di tossicità del litio con gli ACE inibitori. Non si raccomanda l'utilizzo dell'enalapril in associazione con il litio, ma qualora tale associazione si rivelasse

necessaria, sarà necessario effettuare un attento e regolare controllo dei livelli sierici di litio (vedere paragrafo 4.4).

#### *Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici/narcotici*

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

#### *Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)*

La somministrazione cronica di FANS può ridurre l'effetto antipertensivo di un ACE inibitore o può ridurre gli effetti diuretici, natriuretici ed antipertensivi dei diuretici. FANS e ACE inibitori esercitano un effetto additivo sull'innalzamento dei livelli sierici di potassio, e potrebbero causare un deterioramento della funzionalità renale. Tali effetti sono solitamente reversibili. Raramente, sono stati riferiti rari casi di insufficienza renale acuta, in particolar modo in pazienti con compromissione della funzionalità renale come gli anziani o i pazienti disidratati.

#### *Simpaticomimetici*

I simpaticomimetici possono ridurre gli effetti antipertensivi degli ACE inibitori.

#### *Auroterapia*

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

#### *Antidiabetici*

Gli studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE inibitori e farmaci antidiabetici (insuline, ipoglicemizzanti orali) potrebbe causare un innalzamento dell'effetto ipoglicemizzante, con rischio di ipoglicemia. Tale fenomeno è sembrato maggiormente probabile durante le prime settimane di terapia associativa e nei pazienti con compromissione della funzionalità renale.

#### *Alcol*

L'alcol aumenta l'effetto ipotensivo degli ACE inibitori.

*Acido acetilsalicilico, trombolitici e  $\beta$ -bloccanti*

L'enalapril può essere somministrato in associazione ad acido acetilsalicilico (a dosi cardiologiche), trombolitici e  $\beta$ -bloccanti.

Idroclorotiazide

*Alcol, barbiturici e analgesici narcotici*

Può presentarsi un potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

*Corticosteroidi, ACTH*

Deplezione elettrolitica intensificata, soprattutto ipokaliemia.

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

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

*Amfotericina B (per via parenterale)*

L'idroclorotiazide può intensificare lo squilibrio elettrolitico.

*Farmaci antidiabetici (farmaci per via orale e insulina)*

Potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose dell'antidiabetico (vedere paragrafo 4.4).

*Sali di calcio e vitamina D*

I diuretici tiazidici possono aumentare i livelli sierici di calcio a causa della riduzione nella loro escrezione.

*Glicosidi cardiaci*

Aumento della possibilità di intossicazione da digitale associata a ipokaliemia indotta da diuretici tiazidici.

L'ipokaliemia può sensibilizzare o esagerare la risposta del cuore agli effetti tossici della digitale (es. aumento dell'irritabilità ventricolare).

### *Colestiramina e colestipol*

L'assorbimento dell'idroclorotiazide è compromesso dalla presenza di resine a scambio anionico. Dosi singole di resine di colestiramina o di colestipolo si legano all'idroclorotiazide e ne riducono l'assorbimento a livello del tratto gastrointestinale fino all'85% e al 43%, rispettivamente. I diuretici sulfonamidici devono pertanto essere somministrati 1 ora prima o 4-6 ore dopo tali medicinali.

### *Amine pressorie (es. adrenalina)*

È possibile una riduzione della risposta alle amine pressorie, ma non tale da precluderne l'uso.

### *Agenti citotossici (es. ciclofosfamide, fluorouracile, metotrexato)*

Innalzamento della tossicità a livello del midollo osseo (in particolare granulocitopenia) a causa di una riduzione dell'escrezione renale delle sostanze citotossiche causata dall'idroclorotiazide.

### *Medicinali usati per il trattamento della gotta (es. allopurinolo, benzbromarone)*

Può essere necessario un aggiustamento del dosaggio di questi medicinali poiché l'idroclorotiazide può innalzare i livelli sierici di acido urico.

### *Prodotti medicinali associati a torsione di punta*

A causa del rischio di ipokaliemia, si deve esercitare cautela quando vi è una somministrazione concomitante di idroclorotiazide e farmaci associati a torsione di punta, per es. alcuni antiaritmici (es. chinidina, procainamide, amiodarone, sotalolo), alcuni antipsicotici e altri medicinali noti per indurre torsione di punta.

### *Bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti*

I diuretici tiazidici possono rafforzare l'effetto della tubocurarina.

### *Esami clinici*

L'idroclorotiazide può causare delle interferenze diagnostiche nel test alla bentiromide. I diuretici tiazidici possono causare una riduzione nei livelli sierici di PBI (iodio legato alle proteine) senza alcun segno di disturbi tiroidei.

## Associazione Enalapril/Idroclorotiazide

### *Diuretici risparmiatori di potassio e integratori di potassio*

Gli ACE inibitori riducono la perdita di potassio indotta dai diuretici. I diuretici risparmiatori di potassio (per es. spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono causare innalzamenti significativi nei livelli sierici di potassio, in particolar modo nei pazienti con compromissione della funzionalità renale. Qualora sia indicato l'utilizzo concomitante a causa di una ipokaliemia dimostrata, essi devono essere utilizzati con cautela e con controlli frequenti dei livelli sierici di potassio (vedere paragrafo 4.4).

### *Altri agenti antipertensivi*

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

### *Litio*

Durante la somministrazione concomitante di litio e ACE inibitori sono stati riferiti innalzamenti reversibili nelle concentrazioni sieriche di litio e tossicità. L'utilizzo concomitante di diuretici tiazidici può aumentare ulteriormente i livelli di litio e il già alto rischio di tossicità del litio con ACE inibitori. L'associazione di enalapril e idroclorotiazide con il litio non è pertanto raccomandata e qualora tale associazione si riveli necessaria è necessario mantenere sotto un accurato controllo i livelli sierici di litio.

### *Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)*

La somministrazione cronica di FANS può ridurre l'effetto antipertensivo di un ACE inibitore o può ridurre gli effetti diuretici, natriuretici ed antipertensivi dei diuretici. FANS (inclusi gli inibitori della COX-2) e ACE inibitori esercitano un effetto additivo sull'innalzamento dei livelli sierici di potassio, e potrebbero causare un deterioramento della funzionalità renale. Tali effetti sono solitamente reversibili. Raramente, sono stati riferiti casi di insufficienza renale acuta, in particolar modo in pazienti con compromissione della funzionalità renale (come gli anziani o i pazienti arrivati alla deplezione volumetrica, inclusi quelli in terapia diuretica).



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

Le prove epidemiologiche riguardo al rischio di teratogenicità a seguito di esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non sono state conclusive; tuttavia, non è possibile escludere un leggero aumento nel rischio. A meno che una terapia continuativa con ACE inibitori non sia considerata essenziale, la terapia delle pazienti che stanno pianificando una gravidanza deve essere modificata verso trattamenti antipertensivi alternativi che abbiano un profilo di sicurezza certo per l'uso in gravidanza. Quando è diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se necessario, deve essere avviata una terapia alternativa.

E' noto che l'esposizione a terapia con ACE inibitori durante il secondo e terzo trimestre induca fetotossicità umana (diminuzione della funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3). Qualora vi sia stata un'esposizione ad ACE inibitori dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ad ultrasuoni della funzionalità renale e del cranio. I neonati la cui madre ha assunto ACE inibitori devono essere sottoposti a stretto controllo medico per l'ipotensione (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4). L'enalapril, che passa attraverso la barriera placentare, è stato eliminato dalla circolazione del neonato per mezzo di dialisi peritoneale con un certo beneficio clinico. In teoria, l'enalapril può essere eliminato anche per mezzo di aferesi terapeutica. Non sono disponibili dati sull'eliminazione dell'idroclorotiazide dalla circolazione del neonato.

#### Idroclorotiazide

Esiste una limitata esperienza con idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti. Idroclorotiazide attraversa la barriera placentare. In base al meccanismo farmacologico di azione dell'idroclorotiazide il suo uso durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può

compromettere la perfusione fetale-placentare e può causare effetti fetali e neonatali come l'ittero, disturbi nel bilanciamento degli elettroliti e trombocitopenia.

Un'esposizione prolungata all'idroclorotiazide durante il terzo trimestre di gravidanza può causare ischemia feto-placentare e ritardo nella crescita. Inoltre, sono stati segnalati casi rari di ipoglicemia e trombocitopenia in neonati a seguito dell'esposizione a breve termine. Si può anche manifestare ittero neonatale.

Idroclorotiazide può ridurre il volume plasmatico oltre il flusso sanguigno utero-placentare.

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

Idroclorotiazide non deve essere utilizzata per il trattamento dell'ipertensione essenziale nelle donne in gravidanza ad esclusione di rare situazioni dove non è possibile fare ricorso a trattamenti alternativi.

#### *Allattamento*

Enalapril e Idroclorotiazide Mylan Generics non è raccomandato durante l'allattamento.

Sia l'enalapril che l'idroclorotiazide sono escreti nel latte umano.

Nel caso in cui Enalapril e Idroclorotiazide Mylan Generics venga usato durante l'allattamento, si deve somministrare la dose più bassa possibile. A causa del rischio potenziale di reazioni avverse gravi nei lattanti dovuto ad entrambi i componenti del medicinale, si deve decidere se interrompere l'allattamento o la terapia, considerando l'importanza del trattamento per la madre.

#### Enalapril

Dati farmacocinetici limitati mostrano concentrazioni molto basse nel latte materno (vedere paragrafo 5.2). Sebbene tali concentrazioni sembrino essere clinicamente irrilevanti, l'uso di Enalapril e Idroclorotiazide Mylan Generics durante l'allattamento non è raccomandato nei nati pretermine e nei neonati alle prime settimane di vita, a seguito del rischio ipotetico di effetti cardiovascolari e renali e poiché l'esperienza clinica è limitata. Nel caso di neonati più grandi, l'uso di enalapril durante l'allattamento può essere considerato nel caso in cui questo trattamento sia necessario per la madre e nel caso in cui il bambino venga monitorato per qualsiasi effetto avverso.

### Idroclorotiazide

Idroclorotiazide è escreta nel latte umano in piccole quantità. Le tiazidi utilizzate ad alte dosi che causano un'intensa diuresi possono inibire la produzione del latte.

Le tiazidi utilizzate durante l'allattamento sono state associate a diminuzione o anche soppressione della lattazione.

Potrebbero verificarsi ipersensibilità ai farmaci sulfonamide-derivati, ipokaliemia e ittero nucleare.

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

In caso di guida di veicoli o utilizzo di macchinari è necessario tener conto della comparsa occasionale di capogiri o affaticamento.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati segnalati con enalapril e idroclorotiazide, con enalapril maleato da solo o idroclorotiazide da solo, che sono stati riscontrati sia in studi clinici che in seguito alla commercializzazione del prodotto medicinale, comprendono:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ )

Raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ )

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

Non noto (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

#### *Patologie del sistema emolinfopoietico*

Non comune: anemia (comprese anemia aplastica ed emolitica)

Raro: neutropenia, riduzione nei livelli di emoglobina, riduzione nei livelli di ematocrito, trombocitopenia, agranulocitosi, depressione del midollo osseo, leucopenia, pancitopenia, linfadenopatia, patologie autoimmuni.

#### *Patologie endocrine*

Non noto: sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH).

#### *Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

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

Non comune: ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4), ipomagnesemia, gotta\*

Raro: aumento del glucosio plasmatico

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, parestesie, vertigini, diminuzione della libido\*

Raro: sogni anormali, disturbi del sonno, paresi (dovuta a 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, disturbi del ritmo, angina pectoris, tachicardia

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

Raro: Fenomeno 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, sofferenza respiratoria (compresa polmonite ed edema polmonare), rinite, alveolite allergica/polmonite eosinofila.

#### *Patologie gastrointestinali*

Molto comune: nausea

Comune: diarrea, dolore addominale

Non comune: ileo, pancreatite, vomito, dispepsia, stipsi, anoressia, irritazione gastrica, secchezza delle fauci, ulcera peptica, flatulenza\*

Raro: stomatite/ulcerazioni aftose, glossite

Molto raro: angioedema intestinale.

#### *Patologie epatobiliari*

Raro: insufficienza epatica, necrosi epatica (può essere fatale), epatite – sia epatocellulare che colestatica, ittero, colecistite (in particolare in pazienti con colelitiasi preesistente).

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Comune: eruzione cutanea (esantema), ipersensibilità/edema angioneurotico: sono stati segnalati edema angioneurotico di viso, estremità, labbra, lingua, glottide e/o 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 riferito un complesso di sintomi che potrebbe comprendere alcuni o tutti i seguenti sintomi: febbre, sierosite, vasculite, mialgia/miosite, artralgia/artrite, positività all'anticorpo antinucleare (ANA), innalzamento dei livelli di eritrosedimentazione (VES), eosinofilia e leucocitosi. Possono presentarsi eruzione cutanea, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche.

#### *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Comune: spasmi muscolari†

Non comune: artralgia\*.

#### *Patologie renali e 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 toracico, spossatezza

Non comune: malessere, febbre.

*Esami diagnostici*

Comune: iperkaliemia, innalzamento dei livelli di creatinina sierica

Non comune: innalzamento dell'azotemia, iponatriemia

Raro: innalzamento dei livelli degli enzimi epatici, innalzamento dei livelli di bilirubina sierica.

Sono state osservate anche glicosuria, xantopsia (visione gialla), incrementi dell'azotemia, diminuzioni dell'emoglobina e dell'ematocrito, alcalosi ipocloremica.

\* Questi effetti indesiderati si riferiscono solo a dosi di idroclorotiazide pari a 12,5 mg e 25 mg.

† La frequenza dei crampi muscolari come "Comune" si riferisce solo ai dosaggi di idroclorotiazide pari a 12,5 mg e 25 mg, mentre la frequenza di tale effetto indesiderato è "Non comune" se si riferisce ad un dosaggio di idroclorotiazide pari a 6 mg.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non è disponibile nessuna specifica informazione relativa al trattamento del sovradosaggio con Enalapril e Idroclorotiazide Mylan Generics. Il trattamento è sintomatico e di supporto. La terapia con Enalapril e Idroclorotiazide Mylan Generics deve essere interrotta e il paziente attentamente monitorato. I provvedimenti suggeriti comprendono induzione dell'emese, somministrazione di carbone attivo e somministrazione di un lassativo se l'ingestione è recente, correzione, tramite procedure stabilite, della disidratazione, dello squilibrio elettrolitico e dell'ipotensione.

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 stupor. I sintomi associati con il sovradosaggio di ACE inibitori possono includere shock circolatorio, disturbi elettrolitici, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiri, ansia e tosse.

Dopo ingestione di 300 mg e 440 mg di enalapril maleato sono stati segnalati 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 endovena. 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 paragrafo 4.4). Per la bradicardia refrattaria alla terapia è indicato il trattamento con pace-maker. Segni vitali, elettroliti sierici e concentrazioni della creatinina devono essere in monitoraggio continuo.

#### Idroclorotiazide

I segni e 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

Enalapril e Idroclorotiazide Mylan Generics è un'associazione di un inibitore dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE inibitore) e un diuretico (idroclorotiazide).

L'enalapril e l'idroclorotiazide vengono utilizzati sia in monoterapia che in associazione per la terapia dell'ipertensione. Gli effetti antipertensivi di entrambi i componenti sono più o meno additivi. L'enalapril può ridurre le perdite di potassio associate all'idroclorotiazide.

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE inibitori in associazione, codice ATC: C09BA02

## Enalapril

### *Meccanismo di azione*

L'enalapril maleato è il sale maleato dell'enalapril, un derivato di due aminoacidi, L-alanina e L-prolina. L'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE) è una peptidil dipeptidasi che catalizza la conversione dell'angiotensina I alla sostanza pressoria angiotensina II. Dopo l'assorbimento, l'enalapril viene idrolizzato a enalaprilato, che inibisce gli ACE. L'inibizione degli ACE causa una riduzione plasmatica dell'angiotensina II, il che porta a un innalzamento dell'attività plasmatica della renina (a causa della rimozione del feedback negativo del rilascio della renina), e una riduzione nella secrezione di aldosterone.

L'ACE è identico alla kininasi II. Pertanto l'enalapril può anche bloccare la degradazione della bradichinina, un potente peptide vasodepressore. Tuttavia, il ruolo di tutto ciò negli effetti terapeutici dell'enalapril resta ancora da chiarire.

Sebbene si pensi che il meccanismo attraverso il quale l'enalapril riduce la pressione arteriosa sia principalmente la soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, l'enalapril è antipertensivo perfino in pazienti con ipertensione a bassa renina.

La somministrazione dell'enalapril a pazienti con ipertensione causa una riduzione della pressione arteriosa sia in posizione supina che eretta senza alcun innalzamento significativo nella frequenza cardiaca.

### *Farmacodinamica*

Un'inibizione efficace dell'attività degli ACE solitamente avviene da 2 a 4 ore dopo la somministrazione per via orale di una singola dose di enalapril. L'avvio dell'attività antipertensiva viene solitamente rilevata a un'ora, con il raggiungimento del picco di riduzione di pressione arteriosa da 4 a 6 ore dopo la somministrazione. La durata dell'effetto è correlata alla dose. Tuttavia è stato dimostrato che alle dosi raccomandate gli effetti antipertensivi ed emodinamici si mantengono per almeno 24 ore.

## Idroclorotiazide

### *Meccanismo di azione*

L'idroclorotiazide è una benzotiadiazina. I diuretici tiazidici agiscono direttamente sui reni aumentando l'escrezione di cloruro di sodio e pertanto dell'acqua ad esso associata.



Il principale sito d'azione clinicamente rilevante è la parte iniziale del tubulo distale. Qui essi inibiscono il cotrasporto elettricamente neutro di Na-Cl nella membrana cellulare luminale. L'escrezione di potassio e magnesio viene aumentata, e quella del calcio viene diminuita. L'idroclorotiazide causa una leggera escrezione di bicarbonato, e l'escrezione di cloruro eccede quella del sodio. Durante la terapia con l'idroclorotiazide può svilupparsi acidosi metabolica.

Come altri acidi organici, l'idroclorotiazide viene escreto attivamente nel tubulo prossimale. L'effetto diuretico resta intatto sia nell'acidosi metabolica che nell'alcalosi metabolica.

Come possibili meccanismi dell'azione antipertensiva dell'idroclorotiazide sono stati ipotizzati un cambiamento nell'equilibrio del sodio, una riduzione idrica extracellulare e nel volume plasmatico, un cambiamento nella resistenza dei vasi renali e una riduzione della reattività a noradrenalina e angiotensina II.

#### *Farmacodinamica*

L'escrezione di acqua e di elettroliti indotta dall'idroclorotiazide inizia dopo 2 ore, raggiunge l'effetto massimo dopo 3–6 ore e si mantiene per 6–12 ore. L'effetto antipertensivo si presenta per la prima volta dopo 3–4 giorni e può mantenersi fino a una settimana dopo il termine del trattamento.

#### Enalapril/idroclorotiazide

Ad oggi non vi sono studi che analizzano la morbilità e mortalità cardiovascolare durante l'uso di enalapril e idroclorotiazide come associazione a dose fissa. Negli studi epidemiologici è stato dimostrato che la morbilità e mortalità cardiovascolari si riducono durante l'uso a lungo termine di idroclorotiazide.

L'associazione di enalapril maleato e idroclorotiazide ha sia un effetto antipertensivo che diuretico. Nelle sperimentazioni cliniche l'effetto antipertensivo di enalapril e idroclorotiazide era sinergico.

La riduzione massima nella pressione arteriosa è stata raggiunta da 2 a 6 ore dopo la somministrazione dell'associazione, e l'effetto antipertensivo è durato oltre 24 ore.

L'enalapril può ridurre le perdite di potassio associate all'idroclorotiazide.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Enalapril

#### *Assorbimento*

L'enalapril per via orale viene assorbito rapidamente, con il raggiungimento delle concentrazioni sieriche massime di enalapril entro un'ora. Sulla base del recupero urinario, la portata dell'assorbimento dell'enalapril da enalapril compresse per via orale è del 60% circa. L'assorbimento di enalapril per via orale non viene influenzato dalla presenza di cibo nel tratto gastrointestinale.

A seguito dell'assorbimento, l'enalapril per via orale viene rapidamente e ampiamente idrolizzato ad enalaprilato, un potente inibitore dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE inibitore). Le concentrazioni sieriche massime di enalaprilato si presentano dopo circa 4 ore dalla somministrazione di una dose orale di enalapril compresse. L'emivita effettiva per l'accumulo di enalaprilato a seguito di dosi multiple di enalapril per via orale è di 11 ore. Nei soggetti con funzionalità renale normale, lo stato stazionario delle concentrazioni sieriche di enalaprilato è stato raggiunto dopo 4 giorni di trattamento.

#### *Distribuzione*

Nell'intervallo di concentrazioni terapeuticamente rilevanti, l'enalaprilato legato alle proteine plasmatiche umane non supera il 60%.

#### *Biotrasformazione*

Eccetto che per la conversione in enalaprilato, non vi sono prove di un significativo metabolismo dell'enalapril.

#### *Eliminazione*

L'escrezione dell'enalaprilato è principalmente renale. I componenti principali nell'urina sono enalaprilato, che rappresenta il 40% circa della dose, ed enalapril intatto (20% circa).

#### *Popolazioni speciali*

L'esposizione a enalapril ed enalaprilato aumenta nei pazienti con insufficienza renale. Dopo la somministrazione di 5 mg una volta al giorno, nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina: 40-60 ml/min) l'AUC di enalaprilato allo stato stazionario era approssimativamente di due volte maggiore che non nei pazienti con

funzionalità renale normale. Nell'insufficienza renale grave (clearance della creatinina:  $\leq 30$  ml/min), l'AUC aumentava di circa 8 volte. A questo livello di insufficienza renale l'emivita effettiva dell'enalaprilato a seguito di dosi multiple di enalapril viene prolungata, e il tempo necessario a raggiungere lo stato stazionario viene ritardato. (Vedere paragrafo 4.2.).

L'enalaprilato può essere eliminato dalla circolazione generale per mezzo di emodialisi. La clearance di dialisi è di 62 ml/min.

#### *Allattamento*

Dopo una singola dose orale di 20 mg in 5 donne nel periodo post partum il livello medio di picco di enalapril nel latte è stato di 1.7  $\mu\text{g/L}$  (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 di 1.7  $\mu\text{g/L}$  (range da 1.2 a 2.3  $\mu\text{g/L}$ ); i picchi si sono verificati a tempi diversi nel periodo di 24 ore. Usando i dati dei livelli di picco nel latte, l'assunzione massima stimata di un neonato allattato esclusivamente al seno sarebbe circa 0.16% della dose materna aggiustata per il peso.

Una donna che aveva assunto per os enalapril 10 mg al giorno per 11 mesi aveva livelli di picco di enalapril nel latte di 2  $\mu\text{g/L}$  4 ore dopo una dose e livelli di picco di enalaprilato di 0,75  $\mu\text{g/L}$  9 ore circa dopo la dose. Il quantitativo totale di enalapril e enalaprilato misurato nel latte durante il periodo di 24 ore era rispettivamente di 1.44  $\mu\text{g/L}$  e 0.63  $\mu\text{g/L}$ . I livelli di enalaprilato nel latte non erano misurabili ( $< 0.2$   $\mu\text{g/L}$ ) 4 ore dopo una singola dose di enalapril 5 mg in 1 madre e 10 mg in 2 madri; i livelli di enalapril non sono stati determinati.

#### Idroclorotiazide

##### *Biodisponibilità*

Dopo la somministrazione orale, l'idroclorotiazide viene assorbita dal tratto gastrointestinale per l'80% circa. La disponibilità sistemica è di  $71 \pm 15\%$ .

##### *Distribuzione:*

Il legame dell'idroclorotiazide con le proteine plasmatiche è del 65%; il relativo volume di distribuzione è di 0,5-1,1 l/kg.

##### *Metabolismo ed escrezione*

Nelle persone sane, l'idroclorotiazide viene escreto per più del 95% in forma immutata attraverso i reni.

### *Emivita di eliminazione*

Nella funzionalità renale normale l'emivita di eliminazione è di 2,5 ore. I livelli plasmatici massimi vengono solitamente raggiunti dopo 2-5 ore. Essa aumenta con la funzionalità renale compromessa, e nei pazienti con insufficienza renale terminale è di circa 20 ore. L'effetto diuretico compare entro 1-2 ore. La durata dell'effetto diuretico è di 10-12 ore a seconda della dose; l'effetto antipertensivo si mantiene fino a 24 ore.

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

Le sperimentazioni precliniche convenzionali su sicurezza farmacologica, tossicità in caso di somministrazione ripetuta, genotossicità e potenziale cancerogenicità non hanno portato alla luce alcuna indicazione di specifico rischio potenziale per l'uomo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Idrossido di sodio, lattosio monoidrato, amido pregelatinizzato, amido di mais, magnesio stearato (Ph. Eur.) (vegetale).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare ad una temperatura superiore ai 30 °C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister (Al/OPA-Al-PVC) da 10, 14, 30, 50, 100 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

**7. Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio**

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano

**8. Numeri dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio**

AIC n. 038498010/M - "20 mg + 12,5 mg compresse " 10 compresse in blister AL/OPA-AL-PVC

AIC n. 038498022/M - "20 mg + 12,5 mg compresse " 14 compresse in blister AL/OPA-AL-PVC

AIC n. 038498034/M - "20 mg + 12,5 mg compresse " 30 compresse in blister AL/OPA-AL-PVC

AIC n. 038498046/M - "20 mg + 12,5 mg compresse " 50 compresse in blister AL/OPA-AL-PVC

AIC n. 038498059/M - "20 mg + 12,5 mg compresse" 100 compresse in blister AL/OPA-AL-PVC

**9. Data della prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione**

Dicembre 2008

**10. Data di revisione del testo**

Novembre 2012