

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetto noto: Ogni compressa contiene 272,4 mg di lattosio anidro.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compressa gialla, biconvessa a forma di capsula, con impresso "E" su un lato della linea di incisione e "H" sull'altro lato su un lato della compressa e M sull'altro lato.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

Questa associazione a dose fissa è indicata in pazienti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata con enalapril in monoterapia.

Questa dose fissa può anche sostituire l'associazione di 20 mg di enalapril maleato e 12,5 mg di idroclorotiazide in pazienti in terapia stabilizzata con i singoli principi attivi somministrati come farmaci distinti con il medesimo rapporto (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Questa associazione in dose fissa non è adatta come terapia iniziale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è di una compressa una volta al giorno.

Può essere raccomandata la titolazione della dose personalizzata con entrambi i principi attivi.

Se clinicamente appropriato, può essere preso in considerazione il passaggio diretto dalla monoterapia con ACE-inibitore alla associazione fissa.

Compromissione renale

Nei pazienti con clearance della creatinina > 30 ml/min e < 80 ml/min, enalapril/idroclorotiazide 20 mg/12.5 mg deve essere utilizzato solo dopo titolazione delle singole componenti. In questi soggetti sono preferibili i diuretici dell'ansa rispetto ai tiazidi. La dose di enalapril maleato e idroclorotiazide deve essere tenuta quanto più bassa possibile (vedere paragrafo 4.4).

Potassio e creatinina devono essere monitorati periodicamente in questi pazienti, ad es. ogni 2 mesi quando il trattamento è stato stabilizzato (vedere paragrafo 4.4).

In pazienti con clearance della creatinina < 30 ml/min, vedere paragrafo 4.3.

Popolazioni speciali

Nei pazienti con deplezione di sodio/volume, la dose iniziale è di 5 mg di enalapril o meno. Si raccomanda un'introduzione individuale e progressiva di enalapril e idroclorotiazide.

Anziani

Studi clinici hanno dimostrato che l'efficacia e la tollerabilità della somministrazione concomitante di enalapril maleato e idroclorotiazide sono state simili nei pazienti ipertesi anziani e in quelli più giovani. In caso di danno renale fisiologico, la titolazione con enalapril da solo è consigliata prima di utilizzare la combinazione fissa.

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di Enalapril e Idroclorotiazide Mylan non sono state stabilite nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

Modo di somministrazione

Per somministrazione orale, con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Danno renale grave (clearance della creatinina ≤ 30 ml/min).
- Anuria.
- Storia di edema angioneurotico associato a precedente terapia con ACE-inibitori.
- Angioedema ereditario o idiopatico.
- Ipersensibilità ad altri farmaci sulfonamide-derivati.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Grave compromissione epatica.
- L'uso concomitante di Enalapril e Idroclorotiazide Mylan 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 m²) (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Enalapril maleato-idroclorotiazide

Ipotensione e squilibrio elettrolitico

Raramente è stata riscontrata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata. Nei pazienti ipertesi in terapia con enalapril/idroclorotiazide, 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 affetti da diarrea o vomito (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). In questi pazienti deve essere eseguita regolarmente la determinazione degli elettroliti sierici ad intervalli appropriati. Si deve prestare particolare attenzione in pazienti con cardiopatia ischemica o con una patologia cerebrovascolare, in cui un'eccessiva caduta pressoria potrebbe determinare infarto miocardico o un accidente cerebrovascolare. In pazienti ipertesi con insufficienza cardiaca, con o senza insufficienza renale associata, può essere osservata ipotensione sintomatica.

E' più probabile che ciò 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 dal danno renale funzionale. In questi pazienti, la terapia deve essere iniziata sotto controllo medico ed i pazienti devono essere seguiti attentamente ogni volta che la dose di enalapril/idroclorotiazide e/o del diuretico viene aggiustata.

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/idroclorotiazide 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.

Compromissione renale

Enalapril/idroclorotiazide non deve essere somministrato a pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina < 80 ml/min e > 30 ml/min) fino a che la titolazione di enalapril non mostri che sia necessario il dosaggio presente in questa formulazione (vedere paragrafo 4.2).

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 (vedere paragrafo 4.4). Se ciò accade la terapia con enalapril/idroclorotiazide deve essere interrotta. Questa circostanza può aumentare la possibilità di una stenosi dell'arteria renale di base (vedere paragrafo 4.4).

L'uso di enalapril/idroclorotiazide in associazione con aliskiren è controindicato in pazienti con diabete o con compromissione renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 4.4).

Iperkaliemia

Non si può escludere che possa insorgere iperkaliemia in seguito all'associazione di enalapril con un diuretico a basso dosaggio (vedere paragrafo 4.4).

Litio

Generalmente l'associazione di litio con enalapril e farmaci diuretici non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di questo prodotto non sono state dimostrate in studi controllati nei bambini.

Eccipienti

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

Enalapril maleato

Stenosi aortica/cardiomiopatia ipertrofica

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

Compromissione renale

L'insufficienza renale è stata segnalata in associazione con l'enalapril e si è verificata principalmente in pazienti con insufficienza cardiaca grave o patologia renale di base, inclusa la stenosi dell'arteria renale. Se diagnosticata precocemente ed adeguatamente trattata, l'insufficienza renale associata alla terapia con enalapril è generalmente reversibile (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Il monitoraggio di routine del potassio e della creatinina devono essere parte della normale pratica medica per questi pazienti.

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 della funzione renale può avere luogo anche solo con lievi alterazioni della creatinina sierica. In questi pazienti la terapia deve essere iniziata sotto la stessa stretta sorveglianza medica e la funzione renale deve essere monitorata.

Trapianto di rene

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

Pazienti in emodialisi

L'uso di enalapril non è indicato in pazienti che richiedono dialisi in quanto affetti da insufficienza renale. Sono state segnalate 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.

Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

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

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 (vedere paragrafo 4.4).

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 altre 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 gravi 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.

Iperkaliemia

In alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso enalapril, sono stati osservati aumenti del potassio sierico. I fattori di rischio per lo sviluppo di iperkaliemia comprendono l'insufficienza renale, il peggioramento della funzione renale, l'età (> 70 anni), il diabete mellito, gli 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, cotrimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo). Soprattutto in pazienti con funzione renale compromessa, l'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, o sostituti del sale contenenti potassio può portare ad un aumento significativo del potassio sierico. L'iperkaliemia può causare aritmie gravi, 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 (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Pazienti diabetici

I pazienti diabetici trattati con antidiabetici orali o insulina, che iniziano la terapia con un ACE inibitore, devono essere avvisati di monitorare attentamente l'ipoglicemia soprattutto durante il primo mese di uso concomitante (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Ipersensibilità/edema angioneurotico

Edema angioneurotico del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe è stato segnalato in pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, incluso enalapril maleato. Questo può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. In tali casi, enalapril/idroclorotiazide 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 antistaminici e corticosteroidi può non essere sufficiente.

Molto raramente sono stati segnalati casi di decesso dovuti ad angioedema associato ad edema laringeo o edema della lingua. È 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 segnalato che pazienti di razza nera che ricevono ACE-inibitori, rispetto a quelli di razza bianca, hanno una incidenza più elevata di angioedema. Tuttavia, in generale sembra che i pazienti di razza nera presentino un maggior rischio 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 paragrafo 4.3).

Uso concomitante di inibitori di mTOR (ad es., sirolimus, everolimus, temsirolimus)

I pazienti che assumono una terapia concomitante con inibitori di mTOR (ad es., sirolimus, everolimus, temsirolimus) possono essere esposti a un rischio maggiore di angioedema (ad es., gonfiore delle vie aeree o della lingua, con o senza compromissione respiratoria) (vedere paragrafo 4.5).

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 di 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.

Tosse

Con l'impiego degli ACE-inibitori è stata segnalata 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

L'enalapril blocca la formazione di angiotensina II e quindi pregiudica la capacità dei pazienti sottoposti ad interventi di alta chirurgia o ad anestesia con agenti che provocano ipotensione di compensare attraverso il sistema renina-angiotensina. L'ipotensione che si manifesta in questi casi può essere corretta mediante espansione della volemia (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza

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

Differenze etniche

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

Idroclorotiazide

Compromissione renale

I tiazidici possono non essere i diuretici appropriati per il trattamento dei pazienti con compromissione renale e sono inefficaci a valori di clearance della creatinina di 30 ml/min o inferiori (per esempio, insufficienza renale moderata o severa) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

L'ipovolemia, secondaria alla perdita di acqua e sodio indotta dal diuretico all'inizio della terapia, è associata ad una riduzione della filtrazione glomerulare. Ciò può portare ad un incremento dell'urea e della creatinina plasmatiche.

Questa insufficienza renale funzionale transitoria non induce conseguenze nei pazienti con funzione renale normale, ma può aggravare una compromissione renale pre-esistente.

Danno epatico

I tiazidici devono essere impiegati con cautela in pazienti con funzione epatica compromessa o epatopatia progressiva, poiché lievi alterazioni dell'equilibrio idroelettrolitico possono causare coma epatico (vedere paragrafo 4.4).

Effetti metabolici ed endocrini

La terapia tiazidica può alterare la tolleranza al glucosio. Può rendersi necessario un aggiustamento del dosaggio degli agenti antidiabetici, compresa l'insulina (vedere paragrafo 4.4). I tiazidici possono ridurre i livelli sierici di sodio, magnesio e potassio.

Aumenti dei livelli di colesterolo e trigliceridi possono essere associati alla terapia diuretica con tiazidi; tuttavia, alla dose 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 il trattamento con tiazidi può precipitare iperuricemia e/o gotta. Questo effetto sull'iperuricemia sembra essere dose-correlato e non è clinicamente significativo alla dose di 6 mg di idroclorotiazide contenuta in enalapril/idroclorotiazide. L'enalapril può, in aggiunta, indurre un aumento dell'acido urico nelle urine e di conseguenza attenuare l'effetto iperuricemico dell'idroclorotiazide.

Si deve eseguire una misurazione periodica degli elettroliti sierici ad intervalli appropriati, come avviene per qualsiasi paziente trattato con diuretici.

I tiazidici (inclusa l'idroclorotiazide) possono causare squilibrio idroelettrolitico (ipokaliemia, iponatriemia ed alcalosi ipocloremica). Segni di squilibrio idroelettrolitico sono xerostomia, sete, astenia, letargia, sonnolenza, irrequietezza, dolore muscolare o crampi, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastrointestinali come nausea e vomito.

Sebbene durante l'uso di diuretici tiazidici possa verificarsi ipokaliemia, la terapia concomitante con enalapril può ridurre l'ipokaliemia indotta da diuretici. Il rischio di ipokaliemia è massimo nei pazienti con cirrosi epatica, nei pazienti con diuresi marcata, nei pazienti con assunzione orale inadeguata di elettroliti, e nei pazienti trattati con terapia concomitante con corticosteroidi o ACTH (vedere paragrafo 4.5).

Nei pazienti affetti da un intervallo QT lungo, sia esso congenito o indotto da farmaci, l'ipokaliemia rischia di promuovere l'insorgenza di aritmie gravi, in particolare torsioni di punta potenzialmente fatali, soprattutto nei pazienti affetti da bradicardia.

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

I livelli di sodio devono essere controllati sia prima di iniziare la terapia che successivamente ad intervalli regolari di tempo. Infatti, qualsiasi terapia diuretica può provocare una iponatremia con conseguenze talvolta gravi. Poiché la diminuzione della natremia può inizialmente essere asintomatica, è essenziale un regolare controllo della stessa, ancora più frequente nei soggetti a rischio come anziani, soggetti malnutriti e pazienti cirrotici (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

In pazienti edematosi in condizioni climatiche di alta temperatura può verificarsi iponatremia. Il deficit di cloro è generalmente lieve e abitualmente non richiede trattamento.

I tiazidici possono diminuire l'escrezione urinaria di calcio e causare un leggero ed intermittente aumento del calcio sierico in assenza di disordini noti del metabolismo del calcio. L'ipercalcemia marcata può essere un segno di iperparatiroidismo latente. Il trattamento con tiazidici deve essere interrotto prima di testare la funzione paratiroidea.

I tiazidici hanno mostrato di aumentare l'escrezione urinaria del magnesio, che può dare luogo ad ipomagnesemia.

Test anti-doping

L'idroclorotiazide contenuta in questo medicinale può determinare positività ai test anti-doping.

Ipersensibilità

Nei pazienti che assumono tiazidici, si possono manifestare reazioni di ipersensibilità in presenza o meno di anamnesi di allergia o asma bronchiale. Con l'uso dei tiazidici è stata segnalata riacutizzazione o attivazione del lupus eritematoso sistemico.

Cancro della pelle non melanoma

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

I pazienti che assumono HCTZ devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo, occorre consigliare ai pazienti

l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario

I farmaci sulfamidici o derivati da sulfamidici possono causare una reazione idiosincrasica che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono l'insorgenza acuta di una diminuzione dell'acuità visiva o dolore oculare e in genere insorgono entro ore fino a settimane dall'inizio della terapia con il farmaco. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso, se non trattato, può portare alla perdita permanente della vista. Il trattamento principale consiste nell'interruzione immediata della terapia con idroclorotiazide. Nel caso l'ipertensione intraoculare si mantenga non controllata, può essere necessario considerare un tempestivo trattamento medico o chirurgico. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere un'anamnesi di allergia ai sulfamidici o alla penicillina.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Enalapril maleato-Idroclorotiazide

Altri agenti antiipertensivi

L'uso concomitante di questi farmaci (ad es. beta-bloccanti, metildopa, bloccanti dei canali del calcio) può aumentare l'effetto ipotensivo di enalapril e idroclorotiazide. L'uso concomitante con nitroglicerina ed altri nitrati od altri vasodilatatori può ridurre ulteriormente la pressione arteriosa.

Litio

Nel corso di somministrazione concomitante di litio ed ACE-inibitori sono stati segnalati 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/idroclorotiazide con il litio non è raccomandato, ma se l'associazione risulta essere necessaria, si deve eseguire un attento monitoraggio dei livelli del litio sierico (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci antinfiammatori non-steroidi (FANS) inclusi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2 (COX-2)

La somministrazione cronica di FANS può ridurre l'effetto antiipertensivo di un ACE-inibitore o può diminuire gli effetti diuretici, natriuretici e antiipertensivi dei diuretici.

I FANS (inclusi gli inibitori selettivi della COX-2) e gli Antagonisti del recettore dell'Angiotensina II o ACE-inibitori esercitano un effetto additivo sull'aumento dei livelli del potassio sierico, e possono portare ad un peggioramento della funzione renale. Questi effetti sono usualmente reversibili. Soprattutto nei pazienti con compromissione della funzionalità renale (come i pazienti anziani o i pazienti volume-depleti, compresi quelli sottoposti a terapia diuretica) può raramente verificarsi insufficienza renale acuta.

Doppio blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone

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).

Il doppio blocco (ad esempio, aggiungendo un ACE-inibitore a un antagonista del recettore dell'angiotensina II) deve essere limitato a casi definiti individualmente con un attento monitoraggio della funzione renale.

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, eplerenone, triamterene o 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 ipokaliemia, essi devono essere utilizzati con cautela e con un monitoraggio frequente del potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

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 paragrafi 4.2 e 4.4). Gli effetti ipotensivi possono essere ridotti dall'interruzione dei diuretici, dall'aumento della volemia o dall'assunzione di sali.

Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici

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 paragrafo 4.4).

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 danno renale (vedere paragrafo 4.8).

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.

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.

Inibitori di mTOR (ad es., sirolimus, everolimus, temsirolimus)

I pazienti che assumono una terapia con inibitori di mTOR possono essere esposti a un maggiore rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

Cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo)

I pazienti che assumono cotrimossazolo concomitante (trimetoprim/sulfametossazolo) possono essere esposti a un maggiore rischio di iperkaliemia (vedere paragrafo 4.4).

Idroclorotiazide

Miorilassanti, non depolarizzanti

I tiazidici possono potenziare la responsività alla tubocurarina.

Alcool, barbiturici, analgesici oppioidi, antidepressivi

Può verificarsi un potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

Farmaci antidiabetici (agenti orali e insulina)

Può rendersi necessario un aggiustamento del dosaggio del farmaco antidiabetico (vedere paragrafo 4.8).

La terapia con diuretici tiazidici può influenzare la tolleranza del glucosio. La metformina deve essere usata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta da possibile insufficienza renale funzionale correlata all'idroclorotiazide.

Resine di colestiramina e colestipolo

L'assorbimento dell'idroclorotiazide viene 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.

Glicosidi digitalici

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

Amfotericina B (parenterale) corticosteroidi, ACTH

Intensificata deplezione elettrolitica, in particolare l'ipokaliemia.

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

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

Amine pressorie (es. noradrenalina)

È possibile una riduzione della risposta alle amine pressorie.

Agenti citostatici (per es., ciclofosfamide, metotrexato)

I tiazidici possono ridurre l'escrezione renale dei farmaci citotossici e potenziarne gli effetti mielosoppressori.

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

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

Agenti anticolinergici (per esempio atropina, biperidene)

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

Salicilati

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

Metildopa

Sono stati segnalati casi isolati di anemia emolitica insorta a causa dell'uso concomitante di idroclorotiazide e metildopa.

Ciclosporina

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

Medicinali influenzati da disturbi del potassio sierico e aumento dell'intervallo QT

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

- antiaritmici di classe Ia (per esempio chinidina, idrochinidina, disopiramide, procainamide);
- antiaritmici di classe III (per esempio amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide);
- alcuni antipsicotici (per esempio tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo);

- altri (per esempio bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina IV, alofantrina, mizolastina, pentamidina, terfenadina, vincamina IV).

Sali di calcio e vitamina D

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

Interazioni nei test di laboratorio

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

Carbamazepina

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

Mezzi di contrasto iodinati

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

I pazienti devono essere reidratati prima della somministrazione.

Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

4.6 Fertilità, 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 degli ACE-inibitori è controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità in seguito all'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non è stata decisiva; tuttavia un piccolo aumento del rischio non può essere escluso. Le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono 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). Si è verificato oligoidramnios materno, che rappresenta presumibilmente una diminuita funzionalità renale fetale e può risultare in contratture degli arti, deformazioni cranio-facciali e sviluppo polmonare ipoplastico. 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 una limitata esperienza riguardo l'uso di idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi animali sono insufficienti. L'idroclorotiazide attraversa la placenta. Sulla base del meccanismo d'azione farmacologico di idroclorotiazide il suo utilizzo durante il secondo e terzo trimestre può compromettere la perfusione feto-placentare e può causare effetti fetali e neonatali, come ittero, disturbi dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

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

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

Allattamento

Enalapril:

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

Idroclorotiazide:

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

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

Enalapril/idroclorotiazide ha un'influenza minima o moderata sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Nel caso di guida di veicoli o di uso di macchinari si deve tenere presente che occasionalmente sono stati segnalati capogiri o stanchezza (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

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

[Molto comune ($> 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)]

Patologie del sistema emolinfopoietico

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

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

Patologie endocrine

Non nota: 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).

Disturbi psichiatrici

Comune: depressione

Non comune: insonnia, nervosismo, diminuzione della libido*.

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

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: capogiri.

Comune: cefalea, sincope, alterazione del gusto.
Non comune: confusione, sonnolenza, parestesia, vertigini.
Raro: paresi (dovuta a ipokaliemia).

Patologie dell'occhio

Molto comune: visione offuscata.
Non nota: effusione coroidale.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: tinnito.

Patologie cardiache

Comune: aritmie, angina pectoris, tachicardia.
Non comuni: palpitazioni, infarto del miocardio, possibilmente secondario ad ipotensione eccessiva in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4).

Patologie vascolari

Comune: ipotensione, ipotensione ortostatica.
Non comune: vampate, accidente cerebrovascolare*, possibilmente secondario ad ipotensione eccessiva 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, irritazioni gastriche, secchezza della bocca, ulcera peptica, flatulenza*.
Raro: stomatite/ulcere aftose, glossite.
Molto raro: angioedema intestinale.

Patologie epatobiliari

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eruzione cutanea (esantema), ipersensibilità/edema angioneurotico: sono stati segnalati edema angioneurotico del volto, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe (vedere paragrafo 4.4).
Non comune: diaforesi, prurito, orticaria, alopecia.
Raro: eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa, necrolisi epidermica tossica, porpora, lupus eritematoso cutaneo, eritrodermia, pemfigo.

È stato segnalato un complesso sintomatologico che può includere alcune o tutte le seguenti condizioni: febbre, sierosite, vasculite, mialgia/miosite, artralgia/artrite, positività ANA (anticorpi antinucleo), VES (velocità di eritrosedimentazione) elevata, eosinofilia e leucocitosi. Possono verificarsi eruzione cutanea, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche.

Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo

Comune: crampi 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, faticabilità.

Non comune: malessere, febbre.

Esami diagnostici

Comune: iperkaliemia, aumenti della creatinina sierica.

Non comune: aumenti della uremia, iponatremia.

Raro: aumenti degli enzimi epatici, aumenti della bilirubinemia.

* Queste reazioni avverse sono rilevanti solo per dosi di 12,5 mg di idroclorotiazide come quella presente in Enalapril e Idroclorotiazide Mylan e di 25 mg.

† La frequenza dei crampi muscolari classificata come comune si riferisce alla dose di 12,5 mg di idroclorotiazide come quella presente in Enalapril e Idroclorotiazide Mylan e di 25 mg, mentre la frequenza dell'evento è non comune se riferita alla dose di 6 mg di idroclorotiazide.

Ulteriori effetti indesiderati associati all'uso dell'idroclorotiazide

Infezioni e infestazioni: scialadenite.

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

Frequenza "non nota": cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)

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

Disturbi del metabolismo e della nutrizione: glicosuria.

Patologie del sistema nervoso: sensazione di testa leggera.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: anafilassi.

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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Non è disponibile nessuna specifica informazione relativa al trattamento del sovradosaggio con enalapril/idroclorotiazide.

Trattamento

Il trattamento è sintomatico e di supporto. La terapia con enalapril/idroclorotiazide 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, della disidratazione, dello squilibrio elettrolitico e dell'ipotensione tramite procedure stabilite.

Enalapril maleato

Sintomi

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, 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.

Trattamento

Il trattamento raccomandato del sovradosaggio è l'infusione endovenosa di soluzione fisiologica. In caso di ipotensione il paziente deve essere posto in posizione antishock. 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 monitorati costantemente.

Idroclorotiazide

Sintomi

I segni e sintomi più comunemente osservati sono quelli causati dalla deplezione elettrolitica (ipopotassiemia, ipocloremia, iponatriemia) e la disidratazione secondaria ad una diuresi eccessiva. Se il paziente è anche in trattamento con digitale, l'ipokaliemia può accentuare un'aritmia cardiaca.

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

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE inibitori e diuretici.

Codice ATC: C09B A02.

Meccanismo di azione

ASSOCIATO A ENALAPRIL

L'enalapril maleato è il sale maleato di enalapril, un derivato di due aminoacidi, L-alanina e L-prolina. L'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) è una peptidil-dipeptidasi che catalizza la conversione dell'angiotensina I nella sostanza ad azione pressoria angiotensina II. Dopo l'assorbimento, l'enalapril viene idrolizzato in enalaprilato, che inibisce l'ACE. L'inibizione dell'ACE porta a una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di angiotensina II, che a sua volta produce un aumento dell'attività plasmatica della renina (dovuto all'eliminazione del feedback negativo del rilascio di renina) e riduce la secrezione di aldosterone.

L'ACE è identico alla kininasi II, perciò l'enalapril può bloccare anche la degradazione di bradichinina, un potente peptide vasodilatatore. Tuttavia il ruolo che questo agente svolge sugli effetti terapeutici dell'enalapril deve ancora essere studiato in modo approfondito.

ASSOCIATO A IDROCLOROTIAZIDE

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico che agisce abbassando la pressione sanguigna mediante inibizione dell'espulsione dei liquidi, che aumenta il riassorbimento del sodio nel segmento corticale diluente dei tubuli renali.

L'idroclorotiazide aumenta l'escrezione del sodio e del cloro nelle urine e, in misura minore, l'escrezione di potassio e magnesio, aumentando così la diuresi ed esercitando un effetto antiipertensivo.

Caratteristiche della terapia antiipertensiva

ASSOCIATO A ENALAPRIL

Mentre si ritiene che il meccanismo attraverso il quale l'enalapril riduce la pressione sanguigna sia in primo luogo la soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, l'enalapril è antiipertensivo anche nei pazienti con ipertensione a bassi livelli di renina.

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

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

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

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

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

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

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.

ASSOCIATO A IDROCLOROTIAZIDE

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

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

ASSOCIATO ALLA COMBINAZIONE

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

La somministrazione di enalapril inibisce il sistema renina-angiotensina-aldosterone e tende a ridurre la perdita di potassio indotta dall'idroclorotiazide.

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

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71 533 casi di BCC e 8 629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1 430 833 e 172 462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa $\geq 50 000$ mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63 067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (risk-set sampling). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~25.000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100 000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

ASSOCIATO AD ENALAPRIL

Assorbimento

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

Distribuzione

Una volta assorbito, l'enalapril somministrato per via orale viene rapidamente e ampiamente idrolizzato ad enalaprilato, un potente ACE-inibitore. La massima concentrazione plasmatica di enalaprilato si raggiunge dopo tre-quattro ore dalla somministrazione di una dose di enalapril maleato per via orale. L'effettiva emivita di accumulo di enalapril in seguito a somministrazione orale di dosi multiple è di 11 ore. Nei pazienti con funzionalità renale normale, le concentrazioni plasmatiche di enalaprilato allo stato stazionario sono state raggiunte nel quarto giorno di trattamento.

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

Allattamento

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

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

Danno renale

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

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

ASSOCIATO A IDROCLOROTIAZIDE

Assorbimento

L'assorbimento orale di idroclorotiazide è relativamente rapido.

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

Distribuzione

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

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

Eliminazione

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici rivelano che non c'è un rischio particolare per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Studi di tossicità riproduttiva suggeriscono che enalapril non abbia effetto sulla fertilità e sulle prestazioni riproduttive nei ratti e non sia teratogeno. In uno studio nel quale ratti di sesso femminile sono stati trattati prima dell'accoppiamento e durante tutta la gestazione, si è verificato un aumento dell'incidenza di mortalità dei neonati di ratto durante l'allattamento.

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, come classe, hanno dimostrato di essere fetotossici (causando danno e/o morte del feto), quando assunti nel secondo o terzo trimestre di gravidanza.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Amido pregelatinizzato
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato
Sodio laurilsolfato
Lattosio anidro
Acido maleico
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni in blister opaco OPA/Alluminio/PE/Alluminio in scatole di cartone contenenti 10, 14, 20, 28, 30, 60, 90 e 100 compresse.

Confezione calendario contenente 28 compresse.

Confezione in blister monodose perforato contenente 30 x 1 compresse.

Confezioni in blister chiaro PVC/Aclar/Alluminio in scatole di cartone contenenti 10, 14, 20, 28, 30, 60, 90 e 100 compresse.

Confezione calendario contenente 28 compresse.

Confezione in blister monodose perforato contenente 30 x 1 compresse.

Flacone in HDPE bianco opaco con tappo a vite in polipropilene bianco opaco (PP), tampone di chiusura sigillata in alluminio e con essiccante contenente 500 compresse.

Il flacone in HDPE può essere collocato in una scatola di cartone, o fornito privo di scatola in cartone secondo le specifiche richieste del mercato.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

041917016 - "20 Mg/12,5 Mg Compresse" 10 Compresse In Blister Opa/Al/Pe/Al

041917028 - "20 Mg/12,5 Mg Compresse" 14 Compresse In Blister Opa/Al/Pe/Al

041917030 - "20 Mg/12,5 Mg Compresse" 20 Compresse In Blister Opa/Al/Pe/Al

041917042 - "20 Mg/12,5 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Opa/Al/Pe/Al

041917055 - "20 Mg/12,5 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister Opa/Al/Pe/Al

041917067 - "20 Mg/12,5 Mg Compresse" 60 Compresse In Blister Opa/Al/Pe/Al

041917079 - "20 Mg/12,5 Mg Compresse" 90 Compresse In Blister Opa/Al/Pe/Al

041917081 - "20 Mg/12,5 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister Opa/Al/Pe/Al

041917093 - "20 Mg/12,5 Mg Compresse" 30x1 Compresse In Blister Opa/Al/Pe/Al Confezione Monodose

041917105 - "20 Mg/12,5 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Opa/Al/Pe/Al Confezione Calendario

041917117 - "20 Mg/12,5 Mg Compresse" 10 Compresse In Blister Pvc/Aclar/Al

041917129 - "20 Mg/12,5 Mg Compresse" 14 Compresse In Blister Pvc/Aclar/Al

041917131 - "20 Mg/12,5 Mg Compresse" 20 Compresse In Blister Pvc/Aclar/Al
041917143 - "20 Mg/12,5 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Pvc/Aclar/Al
041917156 - "20 Mg/12,5 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister Pvc/Aclar/Al
041917168 - "20 Mg/12,5 Mg Compresse" 60 Compresse In Blister Pvc/Aclar/Al
041917170 - "20 Mg/12,5 Mg Compresse" 90 Compresse In Blister Pvc/Aclar/Al
041917182 - "20 Mg/12,5 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister Pvc/Aclar/Al
041917194 - "20 Mg/12,5 Mg Compresse" 30 X 1 Compresse In Blister Pvc/Aclar/Al Confezione Monodose
041917206 - "20 Mg/12,5 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Pvc/Aclar/Al Confezione Calendario
041917218 - "20 Mg/12,5 Mg Compresse" 500 Compresse In Flacone Hdpe

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Luglio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

|
|

Agenzia Italiana del Farmaco