RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enalapril e Idroclorotiazide Almus 20 mg + 12,5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato e sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse divisibili.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
Enalapril e Idroclorotiazide Almus contiene enalapril maleato 20 mg ed idroclorotiazide 12,5 mg.

Ipertensione
E' consigliabile iniziare la terapia con ½ (mezza)compressa al giorno.
Nell'ipertensione il dosaggio usuale è 1 compressa, somministrata una volta al giorno. Se necessario, il dosaggio può essere aumentato a 2 compresse, somministrate 1 volta al giorno.

Terapia diuretica precedente
In pazienti già in trattamento con diuretici, l'impiego di enalapril può determinare spiccate risposte ipotensive. In questi pazienti, se si rende necessaria l'associazione, è importante se possibile sospendere il diuretico qualche giorno prima di somministrare enalapril. Se ciò non fosse possibile è indispensabile iniziare la terapia con enalapril a bassi dosaggi (in genere 2,5 mg). In queste circostanze un'associazione a dosi fisse non risulta appropriata; essa può essere utilizzata in seguito quando la titolazione dei singoli componenti abbia dimostrato la necessità di dosaggi presenti nella compressa di Enalapril e Idroclorotiazide Almus.

Dosaggi nell'insufficienza renale
I tiazidici possono risultare diuretici inappropriati per l'uso in pazienti con compromissione renale e sono inefficaci con valori di clearance della creatinina di 30 ml/min o inferiori (cioè in presenza di insufficienza renale moderata o severa).
In pazienti con clearance della creatinina > 30 e < 80 ml/min Enalapril e Idroclorotiazide Almus deve essere utilizzato solo dopo titolazione delle singole componenti. Quando impiegato da solo, la dose iniziale di enalapril maleato raccomandata nell'insufficienza renale lieve è 5-10 mg.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/06/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

Modo di somministrazione
Uso orale.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Insufficienza renale grave (clearance della creatinina ≤ 30 ml/min).
- Anuria.
- Anamnesi di edema angioneurotico associato a precedente trattamento con un ACE-inibitore.
- Angioedema ereditario o idiopatico.
- Ipersensibilità a medicinali sulfonamide-derivati.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Insufficienza epatica grave.
- L'uso concomitante di Enalapril e Idroclorotiazide Almus con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare VFG < 60 ml/min/1.73 m^2) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan, Enalapril e Idroclorotiazide Almus non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Enalapril maleato-Idroclorotiazide

Ipotensione e squilibrio elettrolitico
L'ipotensione sintomatica è osservata raramente nei pazienti ipertesi senza complicanze. In pazienti ipertesi trattati con Enalapril e Idroclorotiazide Almus, è più probabile che si verifichi ipotensione sintomatica in caso di deplezione della volemia del paziente, ad es. a seguito di terapia con diuretici, dieta iposodica, diarrea o vomito (vedere paragrafo 4.5 e 4.8). In questi pazienti la misurazione regolare degli elettroliti sierici deve essere eseguita ad intervalli appropriati. Si deve rivolgere particolare attenzione ai pazienti con patologie *ischemiche cardiache o cerebrovascolari nei quali un' eccessiva ipotensione può provocare infarto del miocardio o un accidente cerebrovascolare.* È stata osservata ipotensione sintomatica in pazienti con insufficienza cardiaca associata o meno a insufficienza renale.

Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, deve essere sottoposto ad infusione endovenosa con soluzione fisiologica. Una risposta ipotensiva transitoria non rappresenta una controindicazione alla somministrazione di ulteriori dosi, che possono essere somministrate solitamente senza difficoltà dopo aumento della pressione arteriosa per espansione della volemia.

Compromissione della funzione renale
Enalapril e Idroclorotiazide Almus non deve essere somministrato a pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina <80 ml/min e >30 ml/min) finché la titolazione dell'enalapril abbia mostrato la necessità della dose presente in questa formulazione (vedere paragrafo 4.2).

Documento reso disponibile da AIFA il 04/06/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Alcuni pazienti ipertesi senza un'apparente patologia renale preesistente hanno sviluppato aumenti dell'azotemia e della creatinina sierica quando l'enalapril è stato somministrato in concomitanza ad un diuretico (vedere Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego, Enalapril maleato, Compromissione della funzionalità renale; Idroclorotiazide, Compromissione della funzionalità renale al paragrafo 4.4). Se questo si verifica, la terapia con Enalapril e Idroclorotiazide Almus deve essere sospesa. Questa circostanza deve far pensare alla possibilità di una stenosi dell'arteria renale di base (vedere Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego, Enalapril maleato, Ipertensione renovascolare al paragrafo 4.4).

Duplice 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.

Iperkaliemia
L'associazione dell'enalapril con un diuretico a basso dosaggio non può escludere la possibilità che si verifichi un'iperkaliemia (vedere Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego, Enalapril maleato, Iperkaliemia al paragrafo 4.4).

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

Lattosio
Enalapril e Idroclorotiazide Almus contiene 139.8 mg di lattosio per compressa. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Enalapril maleato

Stenosi aortica/Cardiomiopatia ipertrofica
Come tutti i vasodilatatori, gli ACE-inibitori devono essere somministrati con cautela a pazienti con ostruzione del tratto di deflusso del ventricolo sinistro e devono essere evitati in caso di shock cardiogeno e ostruzione significativa del punto di vista emodinamico.

Compromissione della funzionalità renale
L'insufficienza renale è stata riportata in associazione con l'enalapril e si è verificata principalmente in pazienti con insufficienza cardiaca grave e patologia renale di base, inclusa la stenosi dell'arteria renale. Se riconosciuta tempestivamente e adeguatamente trattata, l'insufficienza renale associata alla terapia con enalapril è usualmente reversibile (vedere paragrafo 4.2 e Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego, Enalapril maleato-Idroclorotiazide, Compromissione della funzionalità renale; Idroclorotiazide, Compromissione della funzionalità renale al paragrafo 4.4).

Ipertensione renovascolare

Documento reso disponibile da AIFA il 04/06/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 e insufficienza renale. La perdita di funzionalità renale può avere luogo con solo lievi alterazioni della creatinina sierica. In questi pazienti la terapia deve essere iniziata sotto stretta sorveglianza medica e monitoraggio della funzionalità renale.

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

Pazienti in emodialisi
L'uso di enalapril non è indicato in pazienti che richiedono dialisi per insufficienza renale.
Sono state riportate reazioni anafilattoidi in pazienti dializzati con membrane ad alto flusso (ad esempio 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.

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 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego, Idroclorotiazide, Malattia epatica al paragrafo 4.4).

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

Potassio sierico
Gli ACE-inibitori possono provocare iperkaliemia poiché inibiscono il rilascio di aldosterone. Tale effetto non è solitamente significativo nei pazienti con una funzione renale nella norma. Tuttavia, nei pazienti con funzione renale compromessa e/o nei pazienti che assumono integratori di potassio (inclusi sostituti del sale), diuretici risparmiatori del potassio, trimetoprim o cotrimoxazolo, noto anche come trimetoprim/sulfametoxazolo, e soprattutto antagonisti dell'aldosterone o bloccanti del recettore dell'angiotensina, si può verificare iperkaliemia.. I diuretici risparmiatori del potassio e i bloccanti del recettore dell'angiotensina devono essere usati con cautela nei pazienti in terapia con ACE-inibitori e si devono contestualmente monitorare il potassio sierico e la funzione renale (vedere paragrafo 4.5).
I fattori di rischio per lo sviluppo dell'iperpotassiemia comprendono anche l'età (> 70 anni), il diabete mellito, gli eventi che sopraggiungono in particolare la disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica o assunzione di altri farmaci associati con aumenti di potassio sierico (per es. eparina). L'iperpotassiemia può causare aritmie serie, talvolta fatali. (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Ipoglicemia
I pazienti diabetici trattati con antidiabetici orali o insulina che iniziano la terapia con un ACE-inibitore devono essere avvisati di controllare attentamente se si verifica ipoglicemia, specie durante il primo mese di uso concomitante (vedere Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego, Idroclorotiazide, Effetti metabolici ed endocrini ai paragrafi 4.4 e 4.5).

Documento reso disponibile da AIFA il 04/06/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Ipersensibilità/edema angioneurotico
Edema angioneurotico del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe è stato riportato in pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, incluso l'enalapril maleato. Questo può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. In tali casi, Enalapril e Idroclorotiazide Almus deve essere prontamente sospeso e si deve istituire un appropriato monitoraggio per assicurarsi della completa risoluzione dei sintomi prima di dimettere il paziente. Perfino nei casi in cui il gonfiore è limitato alla sola lingua, senza sofferenza respiratoria, i pazienti possono richiedere una osservazione prolungata in quanto il trattamento con antistaminici e corticosteroidi può non essere sufficiente.
Molto raramente, sono stati riportati decessi causati da angioedema associato con edema laringeo o edema della lingua. Nei pazienti in cui risultano coinvolte la lingua, la glottide o la laringe è probabile che si verifichi ostruzione delle vie aeree, soprattutto in quelli con anamnesi positiva per interventi chirurgici alle vie aeree. Qualora ci sia il coinvolgimento di lingua, glottide o laringe, che causa probabilmente 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.
Nei pazienti di razza nera trattati con ACE-inibitori, è stata riportata una incidenza più elevata di angioedema rispetto ai pazienti di razza bianca. Sembra comunque che in generale i pazienti di razza nera abbiano un rischio aumentato di angioedema.

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

L'uso concomitante degli ACE-inibitori e di sacubitril/valsartan è controindicato in considerazione dell'aumento del rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di Enalapril e Idroclorotiazide Almus. Il trattamento con Enalapril e Idroclorotiazide Almus non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

L'uso concomitante di ACE-inibitori e racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (rigonfiamento delle vie aeree o della lingua, associato o meno a difficoltà respiratorie) (vedere paragrafo 4.5). Occorre cautela nell'iniziare la terapia con racecadotril, inibitori mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin in un paziente che sta già assumendo un ACE-inibitore.

Reazioni anafilattoidi durante desensibilizzazione agli imenotteri
Raramente, pazienti in terapia con ACE-inibitori hanno riportato reazioni anafilattoidi potenzialmente fatali, durante desensibilizzazione con veleno di imenotteri. Queste reazioni sono state evitate interrompendo temporaneamente la terapia con ACE-inibitori prima di ogni desensibilizzazione.

Reazioni anafilattoidi in corso di aferesi LDL
Raramente, i pazienti in terapia con ACE-inibitori hanno riportato reazioni anafilattiche potenzialmente fatali durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destran-solfato. Queste reazioni sono state evitate con l'interruzione temporanea della terapia con ACE-inibitori prima di ogni seduta di aferesi.

Tosse
Con l'impiego degli ACE-inibitori è stata riportata tosse. Tipicamente 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

Documento reso disponibile da AIFA il 04/06/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L'enalapril blocca la formazione di angiotensina II e, quindi, compromette la capacità di compenso attraverso il sistema renina-angiotensina dei pazienti sottoposti ad interventi di alta chirurgia o ad anestesia con agenti che provocano ipotensione. L'ipotensione che si manifesta a causa di questo meccanismo può essere corretta mediante espansione della volemia (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza
La terapia con ACE-inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE-inibitore. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori deve essere 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 è apparentemente meno efficace nel diminuire la pressione arteriosa nei neri che nei non-neri, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di una condizione di bassa renina nella popolazione nera ipertesa.

Idroclorotiazide

Compromissione della funzionalità renale
I tiazidici possono non essere i diuretici appropriati per il trattamento dei pazienti con compromissione renale e sono inefficaci a valori di clearance della creatinina di 30 ml/min o meno (cioè, insufficienza renale moderata o grave) (vedere paragrafo 4.2 e Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego, Enalapril maleato-Idroclorotiazide, Compromissione della funzionalità renale; Enalapril maleato, Compromissione della funzionalità renale al paragrafo 4.4).

Malattia epatica
I tiazidici devono essere impiegati con cautela in pazienti con funzionalità epatica compromessa o malattia epatica progressiva, poiché lievi alterazioni del bilancio idroelettrolitico possono precipitare in coma epatico (vedere Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego, Enalapril maleato, Insufficienza epatica al paragrafo 4.4).

Effetti metabolici ed endocrini
La terapia con tiazidici può alterare la tolleranza al glucosio. Può rendersi necessario un aggiustamento della dose dei medicinali antidiabetici, compresa l'insulina (vedere Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego, Enalapril maleato, Pazienti diabetici al paragrafo 4.4).

La terapia con diuretici tiazidici può essere associata con un aumento dei livelli di colesterolo e trigliceridi; tuttavia, alla dose di 12,5 mg di idroclorotiazide, sono stati riportati effetti minimi o non è stato riportato alcun effetto. Inoltre, in studi clinici con 6 mg di idroclorotiazide non sono stati riportati effetti clinicamente significativi su glucosio, colesterolo, trigliceridi, sodio, magnesio o potassio.

In alcuni pazienti la terapia tiazidica può associarsi allo sviluppo di iperuricemia e/o gotta. Questo effetto iperuricemico sembra essere correlato alla dose e non è clinicamente significativo alla dose di 6 mg di idroclorotiazide contenuta in SINERTEC. Inoltre, l'enalapril può aumentare l'escrezione urinaria di acido urico e, quindi, 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 e alcalosi ipocloremica). Segni di avvertimento di squilibrio idroelettrolitico sono

6

Documento reso disponibile da AIFA il 04/06/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

xerostomia, sete, astenia, letargia, sonnolenza, irrequietezza, dolore muscolare o crampi, fatica 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 inadeguata assunzione orale di elettroliti, e nei pazienti trattati con terapia concomitante con corticosteroidi o ACTH (vedere paragrafo 4.5).

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

I tiazidici possono diminuire l'escrezione urinaria di calcio urinario e causare un intermittente e leggero 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 funzionalità paratiroidea.

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

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. Sebbene l'idroclorotiazide sia una sulfonamide, finora sono stati riportati solo casi isolati di glaucoma acuto ad angolo chiuso senza una definita associazione causale con idroclorotiazide.
I sintomi comprendono insorgenza acuta di diminuita acuità visiva o dolore oculare e in genere si manifestano da poche ore a settimane dall'inizio della somministrazione del medicinale. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso se non trattato può portare a una perdita permanente della vista. Il trattamento principale è sospendere la somministrazione del medicinale il prima possibile. Se la pressione intraoculare rimane incontrollata può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico. Storia di allergia alle sulfonamidi o alle penicilline possono considerarsi fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso (vedere paragrafo 4.8)..

Test anti-doping
L'idroclorotiazide contenuta in questo farmaco può dare un risultato positivo alle analisi dei 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 riportata 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

Documento reso disponibile da AIFA il 04/06/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Enalapril maleato-Idroclorotiazide

Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)
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).

Altri medicinali antiipertensivi
L'uso concomitante di questi medicinali può aumentare gli effetti ipotensivi dell'enalapril e dell'idroclorotiazide. L'uso concomitante di nitroglicerina e altri nitrati, o altri vasodilatatori, può ulteriormente ridurre la pressione arteriosa.

Litio
Nel corso di somministrazione concomitante di litio ed ACE-inibitori sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni seriche del litio e 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 ACE-inibitori.

L'uso di Enalapril e Idroclorotiazide Almus con il litio non è raccomandato, ma se l'associazione è necessaria, si deve eseguire un attento monitoraggio dei livelli del litio sierico (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 diminuire l'effetto diuretico, natriuretico e antipertensivo dei diuretici.

La somministrazione concomitante di FANS (inclusi i COX-2 inibitori) e ACE-inibitori ha un effetto additivo sull'aumento del potassio serico, e può dar luogo a deterioramento della funzionalità renale. Tali effetti sono usualmente reversibili. Raramente, può verificarsi insufficienza renale acuta, specialmente in pazienti con compromissione della funzionalità renale (come gli anziani o i pazienti che sono volume depleti, compresi quelli in terapia diuretica).

Enalapril maleato

Medicinali che aumentano il rischio di angioedema
L'uso concomitante di ACE-inibitori e sacubitril/valsartan è controindicato poiché aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'uso concomitante di ACE-inibitori e racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

Diuretici risparmiatori del potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio
Sebbene il potassio sierico si mantenga nei limiti della norma, in alcuni pazienti trattati con Enalapril e Idroclorotiazide Almus si può sviluppare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori del potassio (come spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono determinare aumenti significativi del potassio sierico. Occorre esercitare la debita cautela anche nel somministrare Enalapril e Idroclorotiazide Almus in concomitanza con altri agenti

Documento reso disponibile da AIFA il 04/06/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

che aumentano il potassio sierico, come trimetoprim e cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametoxazolo), in quanto è noto che trimetoprim agisce da diuretico risparmiatore del potassio come l'amiloride. L'associazione di Enalapril e Idroclorotiazide Almus con i farmaci sopra citati non è pertanto raccomandata. Se è indicato l'uso concomitante, occorre esercitare la debita cautela e monitorare frequentemente il potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

Ciclosporina
Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori e ciclosporina si può manifestare iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

Eparina
Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori ed eparina si può manifestare iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

Diuretici (tiazidici o diuretici di ansa)
Il precedente trattamento con alte dosi di diuretici può dare luogo a deplezione della volemia e a rischio di ipotensione quando si inizia la terapia con enalapril (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Gli effetti ipotensivi possono essere ridotti dall'interruzione dei diuretici, dall'aumento della volemia o dall'assunzione di sali.

Antidepressivi triciclici/Antipsicotici/Anestetici
L'uso concomitante di alcuni medicinali anestetici, antidepressivi triciclici ed antipsicotici con gli ACE-inibitori può risultare in una 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 medicinali antidiabetici (insuline, medicinali ipoglicemizzanti orali) può causare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante con rischio di ipoglicemia. Questo effetto è sembrato verificarsi con maggiore probabilità durante le prime settimane di trattamento combinato e in pazienti con compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafi 4.4 e 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 dosi cardiologiche), trombolitici e betabloccanti.

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

Idroclorotiazide

Miorilassanti non depolarizzanti
I tiazidici possono aumentare la sensibilità alla tubocurarina.

Alcool, barbiturici, o analgesici oppioidi
Può verificarsi un potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/06/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Medicinali antidiabetici (per via orale e insulina)
Può essere richiesto un aggiustamento della dose del medicinale antidiabetico (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Resine di colestiramina e colestipolo
La presenza di resine a scambio anionico interferisce con l'assorbimento dell'idroclorotiazide. Singole dosi di resine di colestiramina o colestipolo legano l'idroclorotiazide e ne riducono l'assorbimento del tratto gastrointestinale fino all'85% e al 43%, rispettivamente.

Medicinali che provocano un allungamento dell'intervallo QT (per es., chinidina, procainamide, amiodarone, sotalolo)
Aumento del rischio di torsioni di punta.

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

Corticosteroidi, ACTH
Aumento della deplezione elettrolitica, in particolare della ipokaliemia.

Diuretici kaliuretici (per es. furosemide), carbenoxolone o abuso di lassativi
L'idroclorotiazide può aumentare la perdita di potassio e/o magnesio.

Amine pressorie (per es., noradrenalina)
L'effetto delle amine pressorie può essere diminuito.

Medicinali citostatici (per es., ciclofosfamide, metotrexato)
I tiazidici possono ridurre l'escrezione renale dei farmaci citotossici e potenziarne gli effetti mielosoppressori.

Popolazione pediatrica
Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

ACE-inibitori

L'uso degli ACE-inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli ACE-inibitori è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

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

Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/06/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 presumibilmente indica una diminuzione della funzionalità renale fetale, e che può provocare contratture degli arti, deformazioni cranio-facciali e sviluppo di ipoplasia polmonare.

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 lattanti le cui madri abbiano assunto ACE-inibitori devono essere strettamente osservati per lo sviluppo di ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Idroclorotiazide:
C'è una limitata esperienza con l'idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti. L'idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al meccanismo farmacologico d'azione della idroclorotiazide il suo uso durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza 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 usata per l'edema gestazionale, l'ipertensione gestazionale o pre-eclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare senza un effetto benefico sul corso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata per l'ipertensione essenziale in donne in stato di gravidanza eccetto le rare situazioni nelle quali non può essere usato alcun altro trattamento.

Allattamento

Enalapril:
Limitati dati di farmacocinetica dimostrano concentrazioni molto basse nel latte materno (vedere paragrafo 5.2). Sebbene queste concentrazioni sembrano essere clinicamente non rilevanti, l'uso di Enalapril e Idroclorotiazide Almus durante l'allattamento non è raccomandato per i neonati pretermine e nelle prime settimane dopo il parto, a causa del rischio ipotetico di effetti cardiovascolari e renali e perché non vi è sufficiente esperienza clinica. Nel caso di neonati più grandi, l'uso di Enalapril e Idroclorotiazide Almus in madri che allattano può essere preso in considerazione se questo trattamento è necessario per la madre e se il neonato viene seguito per la possibile comparsa di effetti avversi.

Idroclorotiazide:
Idroclorotiazide viene escreta nel latte materno in piccole quantità. I tiazidici ad alte dosi che provocano intensa diuresi possono inibire la produzione di latte. L'uso di Enalapril e Idroclorotiazide Almus non è raccomandato durante l'allattamento. Se Enalapril e Idroclorotiazide Almus viene assunto durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute più basse possibili.

4.7 Effetti 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 si possono verificare capogiro e stanchezza (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Enalapril e Idroclorotiazide Almus è generalmente ben tollerato. Negli studi clinici, gli effetti indesiderati sono stati generalmente di natura lieve e transitoria e, in molti casi, non hanno richiesto la sospensione della terapia.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/06/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Gli effetti indesiderati più comuni segnalati durante gli studi clinici con Enalapril e Idroclorotiazide Almus sono stati cefalea e tosse.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati con Enalapril e Idroclorotiazide Almus, enalapril da solo o idroclorotiazide da sola, sia durante gli studi clinici che con la commercializzazione del medicinale:

Tabella 1. Effetti indesiderati di Enalapril e Idroclorotiazide Almus

Classificazione per sistemi e organi	**Molto comune (≥ 1/10)**	**Comune (≥1/100, <1/10)**	**Non comune (≥1/1.000, <1/100)**	**Raro (≥1/10.000, <1/1.000)**	**Molto raro (<1/10.000)**	**Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)**
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia (comprese anemia aplastica ed emolitica)	Neutropenia, diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito, trombocitopenia, agranulocitosi, depressione midollare, leucopenia, pancitopenia, linfoadenopatia, malattie autoimmuni		
Patologie endocrine						Sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ipokaliemia, aumento del colesterolo, aumento dei trigliceridi, iperuricemia	Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4), ipomagnesiemia , gotta**	Aumento del glucosio ematico	Ipercalcemia (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie del sistema nervoso e disturbi psichiatrici		Cefalea, depressione, sincope, alterazione del gusto	Confusione, sonnolenza, insonnia, nervosismo, parestesie, vertigini, diminuzione della libido**	Alterazioni dell'attività onirica, disturbi del sonno, paresi (dovuta ad ipokaliemia)		
Patologie dell'occhio	Visione offuscata					Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma secondario acuto ad angolo

Documento reso disponibile da AIFA il 04/06/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

						chiuso
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnito			
Patologie cardiache e vascolari	Capogiro	Ipotensione, ipotensione ortostatica, alterazioni del ritmo cardiaco, angina pectoris, tachicardia	Vampate, palpitazioni, infarto del miocardio o accidente cerebrovascolare*, possibilmente secondario a ipotensione eccessiva in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	Fenomeno di Raynaud		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Dispnea	Rinorrea, laringodinia e raucedine, broncospasmo/ asma	Infiltrati polmonari, sindrome da distress respiratorio (incluse polmonite ed edema polmonare), rinite, alveolite allergica/polmonite eosinofila		
Patologie gastrointestinali	Nausea	Diarrea, dolore addominale	Ileo, pancreatite, vomito, dispepsia, stipsi, anoressia, irritazioni gastriche, secchezza delle fauci, ulcera peptica, flatulenza**	Stomatite/ulcere aftose, glossite	Angioedema intestinale	
Patologie epatobiliari				Insufficienza epatica, necrosi epatica (potenzialmente fatale), epatite - epatocellulare o colestatica, ittero, colecistite (in particolare in pazienti con colelitiasi preesistente)		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea (esantema).	Diaforesi, prurito, orticaria, alopecia	Eritema multiforme, sindrome di		È stato riportato un complesso sintomatologico

Documento reso disponibile da AIFA il 04/06/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

		Ipersensibilità/ edema angioneurotico: sono stati riportati edema angioneurotico del volto, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe (vedere paragrafo 4.4).		Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa, necrolisi epidermica tossica, porpora, lupus eritematoso cutaneo, eritroderma, pemfigo		che può includere alcune o tutte le seguenti condizioni: febbre, sierosite, vasculite, mialgia/miosite, artralgia/artrite, positività per gli anticorpi antinucleo, VES elevata, eosinofilia e leucocitosi. Possono verificarsi eruzione cutanea, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Crampi muscolari***	Artralgia**			
Patologie renali e urinarie			Disfunzione renale, insufficienza renale, proteinuria	Oliguria, nefrite interstiziale		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Impotenza	Ginecomastia		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	Dolore toracico, faticabilità	Malessere, febbre			
Esami diagnostici		Iperkaliemia, aumenti della creatinina sierica	Aumenti della uremia, iponatremia	Aumenti degli enzimi epatici, aumenti della bilirubinemia		
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)						Cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a

Documento reso disponibile da AIFA il 04/06/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

						cellule squamose)

* Negli studi clinici i tassi di incidenza nel gruppo placebo e nei gruppi di controllo attivo sono stati paragonabili.
** Osservati soltanto con dosi di 12,5 e 25 mg di idroclorotiazidecome la dose presente in Enalapril e Idroclorotiazide Almus
*** La frequenza dei crampi muscolari definita comune si riferisce a dosi di 12,5 e 25 mg di idroclorotiazidecome la dose presente in Enalapril e Idroclorotiazide Almus , mentre la frequenza dell'evento è definita non comune quando si riferisce alla dose di 6 mg di idroclorotiazidepresente nel SINERTEC.

Descrizioni di reazioni avverse selezionate
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 (vedere anche i paragrafi 4.4 e 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con Enalapril e Idroclorotiazide Almus. Il trattamento è sintomatico e di supporto. Il trattamento con Enalapril e Idroclorotiazide Almus deve essere sospeso e il paziente tenuto sotto stretta osservazione. Le misure suggerite includono induzione del vomito, somministrazione di carbone attivato e di un lassativo se l'ingestione è recente, e correzione della disidratazione, dello squilibrio elettrolitico e dell'ipotensione secondo le procedure stabilite.

Enalapril maleato
Gli effetti più rilevanti sul sovradosaggio fino ad oggi riportati sono ipotensione marcata, che compare circa sei ore dopo l'ingestione delle compresse, in concomitanza al blocco del sistema renina-angiotensina, e stordimento. I sintomi associati al sovradosaggio di ACE-inibitori possono includere shock circolatorio, disturbi elettrolitici, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiro, ansia e tosse. Dopo ingestione di 300 mg e 440 mg di enalapril maleato sono stati riportati livelli sierici di enalaprilato rispettivamente di 100 e 200 volte più elevati di quelli in genere osservati dopo dosi terapeutiche.

L'infusione endovenosa di soluzione fisiologica è il trattamento raccomandato del sovradosaggio. In caso di ipotensione il paziente deve essere posto in posizione anti-shock. Se disponibile, può essere anche preso in considerazione il trattamento con infusione di angiotensina II e/o catecolamine per via endovenosa. In caso di ingestione recente, prendere misure atte all'eliminazione dell'enalapril maleato (per es.: emesi, lavanda gastrica, somministrazione di adsorbenti e sodio solfato). L'enalaprilato può essere rimosso dal circolo generale mediante emodialisi (vedere paragrafo 4.4). Per la bradicardia

Documento reso disponibile da AIFA il 04/06/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 i sintomi più comunemente osservati sono quelli causati dalla deplezione elettrolitica (ipokaliemia, ipocloremia, iponatriemia) e dalla disidratazione, come risultato di un'eccessiva diuresi. Se è stata somministrata anche digitale, l'ipokaliemia può accentuare un'aritmia cardiaca.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) e diuretici; codice ATC: C09BA02

Enalapril e Idroclorotiazide Almus (enalapril maleato/idroclorotiazide) è l'associazione di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (enalapril maleato) e un diuretico (idroclorotiazide); questa associazione conferisce a Enalapril e Idroclorotiazide Almus proprietà antipertensive e diuretiche.
L'enalapril maleato è chimicamente denominato come (S)-1-[N-[1-(etossicarboni1)-3-fenilpropill-L-alanil]-L-prolina maleato (1:1), mentre l'idroclorotiazide è 6-cloro-7-solfamoil-3,4-diidro-(2H)-1,2,4-benzotiadiazina-1,1- diossido.
L'enalapril maleato e l'idroclorotiazide sono stati usati singolarmente o in concomitanza per il trattamento dell'ipertensione.
Gli effetti antipertensivi di questi due agenti sono additivi e si mantengono per almeno 24 ore.
E' stato dimostrato che il componente enalapril maleato di Enalapril e Idroclorotiazide Almus attenua la perdita di potassio associata all' idroclorotiazide.
L'enalapril maleato e l'idroclorotiazide hanno uno schema di dosaggio simile. Enalapril e Idroclorotiazide Almus presenta, una formulazione conveniente per la somministrazione concomitante di enalapril maleato e idroclorotiazide.

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

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

Effetti farmacodinamici
Enalapril maleato

Documento reso disponibile da AIFA il 04/06/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La somministrazione di enalapril maleato a pazienti con ipertensione ha dato luogo ad una riduzione della pressione arteriosa sia in clino che in ortostatismo, senza un significativo aumento della frequenza cardiaca. L'ipotensione posturale sintomatica è rara. In alcuni pazienti raggiungere una riduzione pressoria ottimale può richiedere diverse settimane di terapia. Una brusca sospensione dell'enalapril maleato non è associata ad un rapido aumento della pressione arteriosa.
L'inibizione efficace dell'attività dell'ACE in genere si verifica 2-4 ore dopo somministrazione orale di una singola dose di enalapril. L'inizio dell'attività antipertensiva si osserva di solito dopo un'ora e l'attività massima viene raggiunta 4-6 ore dopo la somministrazione. La durata dell'effetto è dose-relata. E' stato dimostrato, tuttavia, che alle dosi raccomandate gli effetti antipertensivi ed emodinamici vengono mantenuti per almeno 24 ore.
In studi emodinamici in pazienti con ipertensione essenziale, la riduzione pressoria è accompagnata da una riduzione delle resistenze arteriose periferiche con un lieve incremento della gittata cardiaca ed una variazione scarsa o nulla della frequenza cardiaca. In seguito alla somministrazione di enalapril maleato si è verificato un aumento del flusso ematico renale, mentre la velocità di filtrazione glomerulare è rimasta immodificata. Nei pazienti che già prima del trattamento presentavano una velocità di filtrazione glomerulare bassa, questa di solito aumentava.
Il trattamento antipertensivo con enalapril porta ad una significativa riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra, conservando il rendimento sistolico del ventricolo sinistro.

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

Duplice blocco
Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.
ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VANEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.
Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.
Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.
Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.
ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Cancro 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 ≥ 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/06/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Enalapril maleato
L'enalapril maleato somministrato per via orale viene rapidamente assorbito, raggiungendo concentrazioni seriche di picco entro un'ora dalla somministrazione. Sulla base del recupero urinario, la percentuale di enalapril assorbito dopo somministrazione orale è circa Il 60%. L'enalapril, una volta assorbito, viene rapidamente ed ampiamente idrolizzato ad enalaprilato, un potente inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Le concentrazioni seriche di picco dell'enalaprilato si osservano 3-4 ore dopo una dose orale di enalapril maleato. L'escrezione di enalapril è principalmente renale. I principali composti presenti nelle urine sono l'enalaprilato, che rappresenta il 40% della dose, e l'enalapril immodificato. A parte la conversione ad enalaprilato, non è stato evidenziato un significativo metabolismo dell'enalapril.
Il profilo delle concentrazioni seriche di enalaprilato mostra una prolungata fase terminale, chiaramente associata al legame con l'ACE. In soggetti con normale funzionalità renale, lo stato di equilibrio delle concentrazioni seriche viene raggiunto in quarta giornata di terapia con enalapril maleato. L'emivita efficace di accumulo di enalaprilato dopo dosi multiple di enalapril maleato per os è di 11 ore. L'assorbimento di enalapril maleato per os non viene influenzato dalla presenza di cibo nel tratto gastrointestinale.
Il grado di assorbimento e di idrolisi dell'enalapril sono simili per tutte le dosi comprese nel range terapeutico raccomandato.

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

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

Allattamento
Dopo una singola dose orale di 20 mg in 5 donne nel periodo postpartum, il livello medio di picco di enalapril nel latte era 1,7 µg/L (intervallo da 0,54 a 5,9 µg/L) da 4 a 6 ore dopo la dose. Il livello medio di picco di enalaprilato è stato di 1,7 µg/L (intervallo da 1,2 a 2,3 µg/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% del dosaggio materno adattato al 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 µg/L 4 ore dopo una dose e livelli di picco di enalaprilato di 0,75 µg/L 9 ore circa dopo la dose. Il quantitativo totale di enalapril ed enalaprilato misurato nel latte durante il periodo di 24 ore era rispettivamente di 1,44 µg/L e 0,63 µg/L.
I livelli di enalaprilato nel latte non erano misurabili (<0.2 µg/L) 4 ore dopo una singola dose di enalapril 5 mg in una madre e 10 mg in due madri; i livelli di enalapril non sono stati determinati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Documento reso disponibile da AIFA il 04/06/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Enalapril maleato
La sicurezza dell'enalapril è stata studiata esaurientemente in topi, ratti, cani e scimmie per stabilire la sua tossicità generale.

Tossicità acuta
DL50 orale circa 2.000 mg/kg in topi e ratti.

Tossicità subacuta e cronica
Ratti: in ratti trattati fino ad 1 anno con 10-30-90 mg/kg/die si ebbe a tutti i livelli di dosaggio una lieve riduzione dell'accrescimento ponderale medio; i valori di azotemia aumentarono nei ratti trattati con 30 o 90 mg/kg/die, tuttavia, non furono riscontrate variazioni istologiche a livello renale farmaco - dipendenti.
Cani: cani trattati fino ad 1 anno con 15 mg/kg/die non mostrarono variazioni farmaco - dipendenti.
Scimmie: scimmie trattate per un mese con 30 mg/kg/die non mostrarono variazioni farmaco - dipendenti.
Sono stati compiuti studi di teratogenesi in ratti e conigli e sono stati valutati gli effetti dell'enalapril sulla riproduzione e sullo sviluppo postnatale dei ratti. Enalapril è stato somministrato a femmine di ratto gravide a dosi fino a 1.200 mg/kg/die (2.000 volte la dose massima per l'uomo) dal 6° al 17° giorno di gestazione e non è stata riscontrata alcuna prova di embrio-letalità o teratogenicità.
Non sono stati rilevati effetti avversi sull'attività riproduttiva in ratti maschi e femmine trattati con dosi da 10 a 90 mg/kg/die di enalapril. Né l'enalapril, né l'enalaprilato, né l'enalapril associato ad idroclorotiazide è stato mutagenico nel test mutageno microbico di Ames con o senza attivazione metabolica. L'associazione di enalapril e idroclorotiazide è stata negativa in un'analisi di eluizione alcalina in vitro in epatociti di ratto e in un'analisi di aberrazione cromosomica in vitro. Nessun effetto cancerogeno è stato messo in evidenza dopo 106 settimane di somministrazione di enalapril nel ratto, con dosi fino a 90 mg/kg/die (150 volte la dose massima giornaliera per l'uomo).
Enalapril è stato anche somministrato per 94 settimane a maschi e femmine di topi a dosi fino a 90 e 180 mg/kg/die rispettivamente (150 e 300 volte la dose massima giornaliera per l'uomo) e non è stata riscontrata alcuna prova di carcinogenicità.

Idroclorotiazide
In studi di tossicologia acuta e cronica è stato osservato che l'idroclorotiazide presenta una tossicità relativamente bassa. In studi di tossicologia animale acuta la DL50 nei topi è maggiore di 10.000 mg/kg in sospensione per os e 884 mg/kg per endovena. Nei ratti la DL50 acuta è maggiore di 10.000 mg/kg in sospensione per os e 3.130 mg/kg in sospensione per via intraperitoneale. Nei conigli la DL50 acuta endovena è 461 mg/kg e nel cane circa 1.000 mg/kg. I cani tollerano fino a 2.000 mg/kg per os senza segni di tossicità. Negli studi di tossicologia orale cronica nel ratto utilizzando dosi fino a 2.000 mg/kg/die per 5 giorni a settimana per 26 settimane non sono stati osservati segni dell'effetto del medicinale, né alterazioni farmaco-relate all'autopsia. L'idroclorotiazide è stato somministrato in ratti in uno studio di due cucciolate, nel topo in uno studio di 2 generazioni e in conigli con test di gravidanza positivo. Nessuno di questi studi ha mostrato effetti teratogeni dell'idroclorotiazide. La prole accresciuta fino alto svezzamento o alla maturità non ha mostrato segni di effetti correlabili al trattamento.

Enalapril maleato – idroclorotiazide
La DL50 acuta dell'idroclorotiazide somministrata in topi per via intraperitoneale era più bassa quando l'enalapril veniva somministrato per os un'ora prima del trattamento. Tale variazione, tuttavia, era lieve e a dosi che non sarebbero clinicamente significative. Non è stato osservato nessun segno di tossicità acuta orale dell'enalapril in topi pretrattati con idroclorotiazide per os.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Documento reso disponibile da AIFA il 04/06/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ALMUS S.r.l.
Via Cesarea 11/10
16121 Genova

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ENALAPRIL E IDROCLOROTIAZIDE ALMUS 20 mg + 12,5 mg compresse
A.I.C. n. 037630011

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 03 Dicembre 2007
Data del rinnovo più recente: 2 Aprile 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

20

Documento reso disponibile da AIFA il 04/06/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco