

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA EQUANTITATIVA

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

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 Ranbaxy contiene enalapril maleato 20 mg ed idroclorotiazide 12,5 mg.

Ipertensione

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

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

Terapia diuretica precedente

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

Dosaggi nell'insufficienza renale

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

In pazienti con clearance della creatinina >30 e <80 ml/min Enalapril e Idroclorotiazide Ranbaxy 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.

Popolazione pediatrica

Nei bambini non sono state stabilite sicurezza ed efficacia.

L'uso del prodotto, pertanto, non è raccomandato in età pediatrica.

Uso negli anziani

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

Non sono necessari aggiustamenti di dose negli anziani.

Modo di somministrazione

Uso orale.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, o a uno qualsiasi degli altri componenti elencati al paragrafo 6.1 .
- Insufficienza renale grave (clearance della creatinina ≤ 30 ml/min).
- Anuria.
- Storia di edema angioneurotico correlabile ad un precedente trattamento con ACE-inibitore.
- Angioedema ereditario o idiopatico.
- Ipersensibilità a medicinali sulfamidico-derivati.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Insufficienza epatica grave.
- L'uso concomitante di Enalapril e Idroclorotiazide Ranbaxy 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 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Enalapril maleato-Idroclorotiazide

Ipotensione e squilibrio elettrolitico

Raramente è stata riscontrata ipotensione sintomatica nei pazienti ipertesi senza complicanze. Nei pazienti ipertesi trattati con Enalapril e Idroclorotiazide Ranbaxy, l'ipotensione sintomatica è più probabile che si verifichi in caso di deplezione della volemia del paziente, per esempio a seguito di terapia con diuretici, dieta iposodica, diarrea o vomito (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). In questi pazienti deve essere eseguita la misurazione degli elettroliti sierici ad intervalli regolari. Particolare attenzione deve essere posta ai pazienti con cardiopatia ischemica o cerebrovascolare nei quali un'eccessiva ipotensione può determinare infarto del miocardio o accidente cerebrovascolare. In pazienti ipertesi con insufficienza cardiaca, associata o meno a insufficienza renale, è stata osservata ipotensione sintomatica.

Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, ricevere un'infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Una risposta ipotensiva transitoria non è una controindicazione ad ulteriori dosi, che di solito possono essere somministrate senza difficoltà una volta che la pressione arteriosa è riaumentata dopo espansione della volemia.

Compromissione della funzione renale

Enalapril e Idroclorotiazide Ranbaxy 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 abbia mostrato la necessità del 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 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego" – Enalapril maleato – *Compromissione della funzione renale*); Idroclorotiazide – *Compromissione della funzione renale*). Se ciò accade, la terapia con Enalapril e Idroclorotiazide Ranbaxy deve essere interrotta. Questa circostanza può far pensare alla possibilità di una stenosi dell'arteria renale di base (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego" – Enalapril maleato – *Ipotensione renovascolare*).

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.

Iperkaliemia

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

Litio

L'associazione di litio con enalapril e un diuretico, generalmente non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Lattosio

Enalapril e Idroclorotiazide Ranbaxy contiene meno di 200 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.

Enalapril maleato

Stenosi aortica o della valvola mitrale/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 dal punto di vista emodinamico.

Compromissione della funzione 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 ed adeguatamente trattata, l'insufficienza renale associata alla terapia con enalapril è usualmente reversibile (vedere paragrafi 4.2 e 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego" – Enalapril maleato-Idroclorotiazide, *Compromissione della funzione renale*; Idroclorotiazide, *Compromissione della funzione renale*).

Iperensione renovascolare

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

Trapianto di rene

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

Pazienti in emodialisi

L'uso di enalapril non è indicato nei pazienti che richiedono la dialisi per l'insufficienza renale. Sono state riportate reazioni anafilattoidi in pazienti dializzati con membrane ad alto flusso (ad es. AN 69®) e trattati allo stesso tempo con un ACE inibitore. Per tali pazienti si deve prendere in considerazione l'uso di un diverso tipo di membrana dialitica o una classe differente di agenti antipertensivi.

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 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego" – Idroclorotiazide – *Epatopatia*).

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 altri fattori di complicazioni, la neutropenia si verifica raramente. L'enalapril deve essere utilizzato con estrema cautela in pazienti con patologie del collagene a livello vascolare, terapia immunosoppressiva, trattamenti con allopurinolo o procainamide o una

associazione di questi fattori di complicazione, specie se vi è una preesistente compromissione della funzione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni serie che in alcuni casi non hanno risposto alla terapia antibiotica intensiva. In caso di utilizzazione di enalapril in questi pazienti, si consiglia il monitoraggio periodico della conta 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 pazienti a rischio di sviluppare iperkaliemia comprendono quelli con insufficienza renale, peggioramento della funzione renale, età maggiore di 70 anni, diabete mellito, eventi intercorrenti in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica e uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (per esempio spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio; o assunzione di altri farmaci associati con aumenti di potassio sierico (per es. eparina). L'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio in particolare nei pazienti con compromissione della funzione renale possono portare ad un significativo aumento del potassio sierico. L'iperkaliemia può provocare grave aritmia, a volte fatale. Se si ritiene adeguato l'uso concomitante di enalapril o di qualsiasi farmaco sopra menzionato, si raccomanda di somministrarli con cautela con frequente monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego" Enalapril maleato-Idroclorotiazide *Iperkaliemia*; Idroclorotiazide, *Effetti metabolici ed endocrini* e paragrafo 4.5).

Pazienti diabetici

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

Ipersensibilità/edema angioneurotico

Edema angioneurotico del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe è stato riportato in pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, incluso enalapril maleato. Questo può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. In tali casi, Enalapril e Idroclorotiazide Ranbaxy 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 il gonfiore è limitato alla sola lingua, senza sofferenza respiratoria, i pazienti possono richiedere una osservazione prolungata poiché il trattamento con corticosteroidi ed antistaminici può non essere sufficiente. Molto raramente, sono stati segnalati casi di decesso dovuti ad angioedema associato ad edema laringeo o edema della lingua. Nei pazienti in cui risultano coinvolte la lingua, la glottide o la laringe è probabile che si verifichi ostruzione delle vie aeree, specialmente in quelli con anamnesi positiva per interventi chirurgici alle vie aeree. Qualora ci sia coinvolgimento di lingua, glottide o laringe, che causa probabilmente ostruzione delle vie aeree, deve essere prontamente somministrata una appropriata terapia come adrenalina 1:1000 sottocute (da 0,3 a 0,5 ml) e/o deve essere assicurato il mantenimento della pervietà delle vie aeree.

È stato riportato che pazienti neri che ricevono ACE-inibitori, hanno mostrato un'incidenza più elevata di angioedema rispetto a quelli non neri. Tuttavia, generalmente i pazienti neri mostrano un aumentato 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 anche paragrafo 4.3).

I pazienti che ricevono la somministrazione concomitante di un ACE inibitore e di un inibitore del mTOR (target della rapamicina nei mammiferi) (ad es. temsirolimus, sirolimus, everolimus) possono avere un aumento del rischio di angioedema.

Reazioni anafilattoidi durante desensibilizzazione agli imenotteri

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

Reazioni anafilattoidi in corso di aferesi LDL

Raramente, i pazienti in terapia con ACE-inibitori, sottoposti ad aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con dextran-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 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 come parte della diagnosi differenziale della tosse.

Chirurgia/Anestesia

L'enalapril blocca la formazione di angiotensina II e, quindi, compromette la capacità di scompenso 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 e allattamento

Durante la gravidanza non deve essere iniziata la terapia con gli ACE-inibitori. Se dovesse essere necessario continuare la terapia con ACE-inibitori, le pazienti che pianificano una gravidanza devono ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori deve essere interrotto immediatamente, e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3. e 4.6).

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

Differenze etniche

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

Idroclorotiazide

Compromissione della funzione renale

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

Epatopatia

I tiazidici devono essere usati con cautela nei pazienti con compromissione della funzione epatica o progressiva epatopatia, poiché piccoli sbilanciamenti dei fluidi e dell'equilibrio elettrolitico possono precipitare il coma epatico (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego" Enalapril maleato, *Compromissione della funzione epatica*).

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 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego", Enalapril maleato, *Pazienti diabetici*).

La terapia con diuretici tiazidici può essere associata con un aumento dei livelli di colesterolo e trigliceridi; tuttavia, al dosaggio 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 il trattamento con tiazidi può precipitare un'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.

Come per i pazienti che seguono una terapia con diuretici, deve essere eseguita una misurazione periodica, a intervalli appropriati, degli elettrolitici sierici.

I tiazidici (compreso l'idroclorotiazide) possono causare squilibrio idroelettrolitico (ipokaliemia, iponatriemia e alcalosi ipocloremica). I segni di allarme di squilibrio dei fluidi ed elettrolitico sono xerostomia, sete, debolezza, letargia, sonnolenza, agitazione, dolore muscolare o crampi, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastrointestinali come nausea e vomito.

Sebbene può svilupparsi ipokaliemia durante l'uso di diuretici tiazidici, una terapia concomitante con enalapril può ridurre l'ipokaliemia indotta da diuretici. Il rischio di ipokaliemia è più alto nei pazienti con cirrosi epatica, intensa diuresi, insufficiente apporto orale di elettroliti e nei pazienti in terapia concomitante con corticosteroidi o ACTH (vedere paragrafo 4.5).

Nei periodi di caldo nei pazienti edematosi può svilupparsi iponatriemia. La carenza di cloruro è generalmente lieve e di solito non richiede trattamento.

I tiazidici possono diminuire l'escrezione urinaria di calcio e causare aumenti lievi e intermittenti della calcemia in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio. Un'ipercalcemia marcata può svelare un iperparatiroidismo latente. La terapia tiazidica deve essere sospesa prima che vengano effettuate le prove di funzionalità paratiroidea.

I tiazidici hanno mostrato di aumentare l'escrezione urinaria del magnesio, che può causare ipomagnesiemia.

Test anti-doping

L'idroclorotiazide contenuto in questo medicinale può costituire doping e può determinare positività ai test anti-doping.

Ipersensibilità

Nei pazienti in trattamento con tiazidici, reazioni di ipersensibilità possono manifestarsi con o senza storia di allergia o asma bronchiale. Con l'uso dei tiazidici è stata osservata l'esacerbazione o l'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 assunta. L'effetto fotosensibilizzante dell'idroclorotiazide potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC.

I pazienti che assumono idroclorotiazide 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 idroclorotiazide 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

Duplica 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 agenti antiipertensivi

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

Litio

Nel corso di somministrazione concomitante di litio ed ACE-inibitori sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche del litio ed episodi di tossicità da litio. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare ulteriormente i livelli del litio ed aumentare il rischio di tossicità da litio con gli ACE-inibitori.

L'uso di Enalapril e Idroclorotiazide Ranbaxy 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-steroidi (FANS)

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

I farmaci antinfiammatori non-steroidi (FANS), inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (COX-2 inibitori) hanno un effetto additivo sull'aumento del potassio sierico e possono dar luogo ad un deterioramento della funzione renale. Questi effetti sono di solito reversibili. Raramente, può comparire insufficienza renale acuta, specialmente nei pazienti con compromissione della funzione renale (quali gli anziani o i pazienti volume-depleti, compresi quelli che seguono una terapia con diuretici).

Enalapril maleato

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).

Diuretici risparmiatori di potassio ed integratori di potassio

Gli ACE-inibitori attenuano la perdita di potassio indotta dai diuretici. I diuretici risparmiatori di potassio (per es. spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono 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 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 sembra verificarsi con maggiore probabilità durante le prime settimane di trattamento combinato ed in pazienti con compromissione della funzione renale (vedere paragrafo 4.8).

Alcool

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

Acido acetilsalicilico, trombolitici e beta-bloccanti

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

Auroterapia

Reazioni nitritoidi (i cui sintomi comprendono 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.

Inibitori del mTOR (target della rapamicina nei mammiferi)

I pazienti che assumono una terapia concomitante con un mTOR inibitore (ad es. temsirolimus, sirolimus, everolimus) possono avere un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

Idroclorotiazide

Miorilassanti, non depolarizzanti

I tiazidici possono aumentare la responsività alla tubocurarina.

Alcool, barbiturici o narcotici

Può verificarsi un potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

Medicinali antidiabetici (agenti orali e insulina)

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

Resine di colestiramina e di 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 dal tratto gastrointestinale fino all'85% e al 43%, rispettivamente.

Medicinali che aumentano l'intervallo QT (per esempio 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 esempio aumento dell'irritabilità ventricolare).

Corticosteroidi, ACTH

Possono intensificare la deplezione elettrolitica, in particolare l'ipokaliemia.

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

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

Amine pressorie (per esempio noradrenalina)

L'effetto delle amine pressorie può essere diminuito.

Medicinali citostatici (per esempio ciclofosfamide, metotrexato)

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenità a seguito dell'esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha fornito 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 antiipertensivi alternativi, con un 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.

E' noto nella donna l'esposizione ad ACE-inibitori durante il secondo e terzo trimestre induce fetotoxicità (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo dell'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 hanno assunto ACE-inibitori, devono essere strettamente osservati per lo sviluppo di ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'esposizione prolungata ad idroclorotiazide durante il terzo trimestre di gravidanza può causare una ischemia fetoplacentale e un ritardo nella crescita. Sono stati inoltre riportati rari casi di ipoglicemia e trombocitopenia nei neonati dopo esposizione in prossimità del parto. Può anche verificarsi ittero neonatale. L'idroclorotiazide può ridurre il volume plasmatico ed il flusso ematico uteroplacentale.

Idroclorotiazide

Vi è un'esperienza limitata sull'uso di idroclorotiazide in gravidanza, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi condotti sugli animali sono insufficienti. L'idroclorotiazide attraversa la placenta. Sulla base del meccanismo farmacologico di azione di idroclorotiazide, il suo uso, durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza, può compromettere la perfusione fetoplacentare e può causare effetti al feto e al neonato come ittero, squilibrio dei livelli elettrolitici e trombocitopenia.

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

L'idroclorotiazide non deve essere usato per ipertensione essenziale nelle donne in gravidanza eccetto che in rari casi nei quali non può essere utilizzato nessun altro trattamento.

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 e Idroclorotiazide Ranbaxy non è raccomandato durante l'allattamento al seno di 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 un neonato più grande, si può considerare l'uso di Enalapril e Idroclorotiazide Ranbaxy per la madre che allatta al seno se questo trattamento è ritenuto necessario per la madre e il neonato viene seguito per la possibile comparsa di effetti avversi.

Idroclorotiazide:

L'idroclorotiazide è escreto in piccole quantità nel latte materno. I tiazidici ad alte dosi causano intensa diuresi che può inibire la produzione di latte. L'uso di Enalapril e Idroclorotiazide Ranbaxy non è raccomandato durante l'allattamento al seno.

Se Enalapril e Idroclorotiazide Ranbaxy è usato durante l'allattamento al seno, 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 o di uso di macchinari si deve tenere presente che occasionalmente sono stati segnalati capogiro e stanchezza (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici, le reazioni avverse sono state generalmente di natura lieve e transitoria e, in molti casi, non hanno richiesto la sospensione della terapia.

Le più comuni reazioni avverse riportate con Enalapril e Idroclorotiazide Ranbaxy durante gli studi clinici sono state cefalea e tosse.

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

Classificazioni e per sistemi e organi	Molto comune (>1/10)	Comune (>1/100, <1/10)	Non comune (>1/1.000, <1/100)	Raro (>1/10.000, <1/1000)	Molto raro (<1/10.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)						Cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia (comprese anemia aplastica ed emolitica)	Neutropenia, diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito, trombocitopenia, agranulocitosi, depressione midollare,		

				leucopenia, pancitopenia, linfadenopatia, 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), ipomagnesemia, gotta**	Aumento del glucosio ematico	Ipercalcemia (vedere paragrafo 4.4)	
<u>Patologie del sistema nervoso e disturbi psichiatrici</u>		Cefalea, depressione, sincope, alterazione del gusto	Confusione, sonnolenza, insonnia, nervosismo, parestesie, vertigini, diminuzione della libido**	Alterazioni dell'attività onirica, disturbi del sonno, paresi (dovuta a ipokaliemia)		
Patologie dell'occhio	Vision e offuscata					
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnito			
Patologie cardiache e vascolari	Capogiro	Ipotensione, ipotensione ortostatica, alterazione 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 (includere polmonite ed edema)		

				polmonare), rinite, alveolite allergica/polm onite eosinofila		
Patologie gastrointestinali	Nausea	Diarrea, dolore addominale	Ileo, pancreatite, vomito, dispepsia, stipsi, anoressia, irritazioni gastriche, secchezza della bocca, ulcera peptica, flatulenza**	Stomatite/ulcer e aftose, glossite	Angioede ma intestinale	
Patologie epatobiliari				Insufficienza epatica, necrosi epatica (potenzialment e fatale), epatite epatocellulare o colestatica, ittero, colecistite (in particolare in pazienti con colecistiasi preesistente).		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea (esantema). Ipersensibilità/e dema angioneurotico: sono stati riportati edema angioneurotico del volto, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe (vedere paragrafo 4.4).	Diaforesi, prurito, orticaria, alopecia	Eritema multiforme, sindrome di Stevens- Johnson, dermatite esfoliativa, necrosi epidermica tossica, porpora, lupus eritematoso cutaneo, eritroderma, pemfigo		È stato riportato un complesso sintomatolo gico che può includere alcune o tutte le seguenti condizioni: febbre, sierosite, vasculite, mialgia/mio site, artralgia/artr ite, 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, stanchezza	Malessere, febbre			
Esami diagnostici		Iperkaliemia, aumenti della creatinina sierica	Aumenti della uremia, iponatremia	Aumenti degli enzimi epatici, aumenti della bilirubinemia		

* 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 idroclorotiazide, come la dose presente in Enalapril e Idroclorotiazide Ranbaxy.

*** La frequenza dei crampi muscolari definita comune si riferisce a dosi di 12,5 e 25 mg di idroclorotiazide, come la dose presente in Enalapril e Idroclorotiazide Ranbaxy, mentre la frequenza dell'evento è definita non comune quando si riferisce alla dose di 6 mg di idroclorotiazide presente nel SINERTEC.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra idroclorotiazide 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 www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con Enalapril e Idroclorotiazide Ranbaxy. Il trattamento è sintomatico e di supporto. Il trattamento con Enalapril e Idroclorotiazide Ranbaxy deve essere sospeso e il paziente tenuto sotto stretta osservazione. Le misure suggerite comprendono 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 del 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 refrattaria alla terapia è indicato il trattamento con pace-maker. Segni vitali, elettroliti sierici e concentrazioni della creatinina devono essere in monitoraggio continuo.

Idroclorotiazide

I segni e sintomi più comunemente osservati sono quelli causati dalla deplezione elettrolitica (ipokaliemia, ipocloremia, iponatriemia) e dalla disidratazione, quale risultato di un'eccessiva diuresi. Se è stata somministrata anche la 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 Ranbaxy (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 Ranbaxy proprietà antipertensive e diuretiche.

L'enalapril maleato è chimicamente denominato come (S)-1-[N-[1-(etossicarbonil)-3-fenilpropil]-L-alanil]-L-prolina maleato (1:1), mentre l'idroclorotiazide è 6-cloro-7-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 Ranbaxy attenua la perdita di potassio associata all' idroclorotiazide.

L'enalapril maleato e l'idroclorotiazide hanno uno schema di dosaggio simile. Enalapril e Idroclorotiazide Ranbaxy 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) e 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 vasodilatatore 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

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 immutata. Nei pazienti che già prima del trattamento presentavano una velocità di filtrazione glomerulare bassa, questa di solito aumentava.

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

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.

Duplica 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. 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.

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra idroclorotiazide 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 idroclorotiazide (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. 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'idroclorotiazide: 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 farmaci. La compressa dell'associazione è bioequivalente alla somministrazione concomitante dei due componenti separati.

Allattamento

Dopo una singola dose orale di 20 mg in cinque donne post-parto, il livello medio del picco di enalapril nel latte era 1,7 µg/L (intervallo da 0,54 a 5,9 µg/L) a 4 o 6 ore dopo l'assunzione della dose. Il livello medio del picco di enalaprilato era 1,7 µg/L (intervallo da 1,2 a 2,3 µg/L); i picchi si verificavano in momenti diversi nel periodo delle 24 ore. Utilizzando i dati del livello di picco nel latte, l'assunzione massima stimata di un neonato allattato esclusivamente al seno sarebbe circa 0,16% della dose materna aggiustata per il peso. Una donna che aveva assunto una dose orale di enalapril di 10 mg al giorno per 11 mesi, presentava livelli di picco di enalapril nel latte di 2 µg/L 4 ore dopo la dose e i livelli di picco di enalaprilato di 0,75 µg/L 9 ore circa dopo la dose. La quantità totale di enalapril e enalaprilato misurata nel latte durante le 24 ore era di 1,44 µg/L e 0,63 µg/L rispettivamente.

I livelli di enalaprilato nel latte non erano rilevabili (<0,2 µg/L) 4 ore dopo una singola dose di 5 mg di enalapril in una madre e di 10 mg in due madri; i livelli di enalapril non erano determinati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Enalapril maleato

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 resale 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 allo 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

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

Conservare a temperatura non superiore a 30 °C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ranbaxy Italia S.p.A.
Piazza Filippo Meda, 3
20121 Milano

8 NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Enalapril e Idroclorotiazide Ranbaxy 20 mg + 12,5 mg compresse - 14 compresse
AIC: 038039018

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

28 Novembre 2007

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO