

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA

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

Eccipiente 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 Aurobindo contiene enalapril maleato 20 mg ed idroclorotiazide 12,5 mg.

Ipertensione

È consigliabile iniziare la terapia con 1/2 (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 Aurobindo.

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 Aurobindo 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

La sicurezza e l'efficacia nei bambini non sono state stabilite. L'uso del prodotto, pertanto, non è raccomandato in età pediatrica.

Uso negli anziani

In studi clinici, l'efficacia e la tollerabilità dell'enalapril maleato e dell'idroclorotiazide, somministrati in concomitanza, sono state simili nei pazienti anziani ed 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 ACE-inibitori.
- Angioedema ereditario o idiopatico.
- Ipersensibilità a farmaci 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 Aurobindo con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan: Enalapril e Idroclorotiazide Aurobindo 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 di impiego

Enalapril maleato-idroclorotiazide

Ipotensione e squilibrio elettrolitico

Raramente è stata riscontrata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata. Nei pazienti ipertesi in terapia con Enalapril e Idroclorotiazide Aurobindo, l'ipotensione sintomatica è più probabile che si verifichi se il paziente è volume depleto, ad esempio coloro che sono trattati con diuretici, pazienti a dieta iposodica, pazienti emodializzati, pazienti affetti da diarrea o vomito (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). In tali pazienti deve essere eseguita ad intervalli appropriati la determinazione regolare degli elettroliti sierici. Si deve prestare particolare attenzione in pazienti con cardiopatia ischemica o con un'affezione cerebrovascolare, in cui un'eccessiva caduta pressoria potrebbe determinare infarto miocardico o un accidente cerebrovascolare. In

pazienti ipertesi con insufficienza cardiaca, con o senza insufficienza renale associata, è stata osservata ipotensione sintomatica.

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

Compromissione della funzione renale

Enalapril e Idroclorotiazide Aurobindo non deve essere somministrato a pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina < 80 ml/min e > 30 ml/min) fino a quando la titolazione dell'enalapril non mostri la necessità della dose 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 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego - Enalapril maleato - Compromissione della funzione renale; - Idroclorotiazide - Compromissione della funzione renale nel paragrafo 4.4). Se ciò accade, la terapia con Enalapril e Idroclorotiazide Aurobindo deve essere interrotta. Questa circostanza può chiamare in causa la possibilità di una stenosi dell'arteria renale di base (vedere Avvertenze speciali e precauzioni di impiego - Enalapril maleato - Iperensione renovascolare nel paragrafo 4.4).

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 e un diuretico a basso dosaggio non può escludere la possibilità che si verifichi un'iperkaliemia (vedere Avvertenze speciali e precauzioni di impiego - Enalapril maleato - Potassio sierico nel paragrafo 4.4).

Litio

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

Lattosio

Enalapril e Idroclorotiazide Aurobindo 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.

Sodio

3

3

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

Enalapril maleato

Stenosi aortica/cardiomiopatia ipertrofica

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

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 o patologia renale di base, inclusa la stenosi dell'arteria renale. Se riconosciuta precocemente ed adeguatamente trattata, l'insufficienza renale associata alla terapia con enalapril è usualmente reversibile (vedere paragrafo 4.2 e Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego - Enalapril maleato-idroclorotiazide - Compromissione della funzione renale; - Idroclorotiazide - Compromissione della funzione renale nel paragrafo 4.4).

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 la stretta sorveglianza medica con basse dosi, attenta titolazione e monitoraggio della funzione renale.

Trapianto di rene

Non vi è esperienza clinica riguardante la somministrazione di enalapril 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 in 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 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 paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego - Idroclorotiazide - Malattia epatica).

Neutropenia/agranulocitosi

In pazienti trattati con ACE-inibitori sono state segnalate neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia ed anemia. Nei pazienti con funzione renale normale e privi di complicazioni, la neutropenia si verifica raramente. L'enalapril deve essere utilizzato con estrema cautela in pazienti con patologie del collagene a livello vascolare, terapia immunosoppressiva, trattamenti con allopurinolo o procainamide o una associazione di queste complicazioni, specie se vi è una preesistente compromissione della

funzione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni serie che in alcuni casi non hanno risposto alla terapia antibiotica intensiva. In caso di utilizzazione di enalapril in questi pazienti si consiglia il monitoraggio periodico dei leucociti ed i pazienti devono essere istruiti a riportare qualsiasi segno di infezione.

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 una 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 gravi, talvolta fatali. (vedere Avvertenze speciali e precauzioni di impiego - Enalapril maleato-idroclorotiazide - Iperkaliemia; - Idroclorotiazide - Effetti metabolici ed endocrini nei 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 monitorare attentamente la glicemia, soprattutto durante il primo mese di uso concomitante (vedere Avvertenze speciali e precauzioni di impiego - Idroclorotiazide - Effetti metabolici ed endocrini).

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. Questo può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. In tali casi, Enalapril e Idroclorotiazide Aurobindo deve essere prontamente sospeso e si deve istituire un appropriato monitoraggio per assicurarsi della completa regressione dei sintomi prima di dimettere il paziente. Anche nei casi in cui si manifesta solo edema a carico della lingua, senza sofferenza respiratoria, i pazienti possono richiedere una osservazione prolungata poiché il trattamento con corticosteroidi ed antistaminici può non essere sufficiente.

Molto raramente sono stati segnalati casi di decesso dovuti ad angioedema associato ad edema laringeo o edema della glottide. È probabile che i pazienti con coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe vadano incontro ad ostruzione delle vie aeree, specialmente in caso di anamnesi positiva per chirurgia delle vie aeree. Qualora siano interessate lingua, glottide o laringe, ed è probabile che si verifichi un'ostruzione delle vie aeree, deve essere prontamente somministrata una appropriata terapia come adrenalina 1:1000 sottocute (da 0,3 a 0,5 ml) e/o deve essere assicurato il mantenimento della pervietà delle vie aeree.

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 Aurobindo. Il trattamento con Enalapril e Idroclorotiazide Aurobindo 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 e della lingua, associato o meno a difficoltà respiratorie) (vedere paragrafo 4.5). Occorre cautela nell'iniziare la terapia con racecadotril, inibitori di 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 pericolose per la vita, durante desensibilizzazione con veleno di imenotteri. Queste reazioni sono state evitate interrompendo temporaneamente la terapia con ACE-inibitori prima di ogni desensibilizzazione.

Reazioni anafilattoidi in corso di aferesi LDL

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

Tosse

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

Chirurgia/anestesia

Nei pazienti sottoposti ad interventi di alta chirurgia o durante anestesia con agenti che provocano ipotensione, l'enalapril blocca la formazione di angiotensina II secondaria al rilascio compensatorio di renina. L'ipotensione che si manifesta in questi casi può essere corretta mediante espansione della volemia (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 ACE-inibitori. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Differenze etniche

Come con altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, l'enalapril sembra essere meno efficace nel diminuire la pressione arteriosa nei neri che nei non-neri,

possibilmente a causa di una maggiore prevalenza di una condizione di bassa renina nella popolazione nera ipertesa.

Idroclorotiazide

Tossicità respiratoria acuta

Dopo l'assunzione di idroclorotiazide sono stati segnalati casi severi molto rari di tossicità respiratoria acuta, compresa la sindrome da distress respiratorio acuto (*acute distress respiratory syndrome*, ARDS). L'edema polmonare si sviluppa generalmente entro pochi minuti od ore dall'assunzione di idroclorotiazide. All'esordio i sintomi comprendono dispnea, febbre, deterioramento polmonare e ipotensione. Se si sospetta la diagnosi di ARDS, Enalapril e Idroclorotiazide Aurobindo deve essere interrotto e deve essere somministrato un trattamento appropriato. Non deve essere somministrato idroclorotiazide a pazienti che in precedenza hanno manifestato ARDS in seguito all'assunzione di idroclorotiazide.

Compromissione della funzione renale

I diuretici tiazidici possono non essere i diuretici appropriati per i pazienti con danno renale, e sono inefficaci a valori di clearance della creatinina di 30 ml/min o inferiori (ad es. insufficienza renale moderata o grave) (vedi paragrafo 4.2 e Avvertenze speciali e precauzioni di impiego - Enalapril maleato-idroclorotiazide - Compromissione della funzione renale; - Enalapril maleato - Compromissione della funzione renale nel paragrafo 4.4).

Malattia epatica

I tiazidici devono essere impiegati con cautela nei pazienti con compromissione della funzione epatica o con malattia epatica progressiva, poiché lievi alterazioni dell'equilibrio idro-elettrolitico possono causare coma epatico (vedere Avvertenze speciali e precauzioni di impiego - Enalapril maleato - Insufficienza epatica nel paragrafo 4.4).

Effetti metabolici ed endocrini

La terapia tiazidica può alterare la tolleranza al glucosio. Può, quindi, rendersi necessario un aggiustamento del dosaggio degli agenti antidiabetici, compresa l'insulina (vedere Avvertenze speciali e precauzioni di impiego - Enalapril maleato - Ipoglicemia nel paragrafo 4.4).

Aumenti dei livelli di colesterolo e trigliceridi possono essere associati alla terapia diuretica con tiazidi; tuttavia, al dosaggio di 12,5 mg di idroclorotiazide, gli effetti segnalati sono stati minimi o nulli. In aggiunta, in studi clinici con 6 mg di idroclorotiazide, non sono stati riportati effetti clinicamente significativi su glucosio, colesterolo, trigliceridi, sodio, magnesio e potassio.

In alcuni pazienti il trattamento con tiazidi può precipitare un'iperuricemia e/o gotta. Questo effetto sull'iperuricemia appare essere correlato alla dose e non è clinicamente significativo alla dose di 6 mg di idroclorotiazide. L'enalapril può, in aggiunta, indurre un aumento dell'acido urico nelle urine e di conseguenza attenuare l'effetto iperuricemico dell'idroclorotiazide.

Come per qualunque paziente che assuma una terapia diuretica, deve essere eseguita una determinazione periodica degli elettroliti sierici ad intervalli appropriati.

I tiazidici (incluso l'idroclorotiazide) possono provocare squilibrio idroelettrolitico (ipopotassiemia, iponatriemia e alcalosi ipocloremica). I segni premonitori dello

squilibrio idroelettrolitico sono xerostomia, sete, debolezza, letargia, sonnolenza, irrequietezza, crampi o dolore muscolare, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastro-intestinali tipo nausea e vomito.

Sebbene durante l'uso di diuretici tiazidici si possa sviluppare ipopotassiemia, la terapia concomitante con enalapril può ridurre l'ipopotassiemia indotta dai diuretici. Il rischio di ipopotassiemia è altissimo nei pazienti con cirrosi epatica, in pazienti con diuresi veloce, in pazienti con assunzione orale inadeguata di elettroliti e in pazienti in 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 cloruri è normalmente lieve e non necessita solitamente di trattamento.

I tiazidici possono diminuire l'escrezione urinaria di calcio e causare aumenti lievi e intermittenti della calcemia in assenza di disordini noti del metabolismo del calcio. Un'ipercalcemia marcata può svelare un iperparatiroidismo latente. La terapia con tiazidici 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 dare luogo ad ipomagnesemia.

Test anti-doping

L'idroclorotiazide contenuto in questo medicinale può dare un risultato positivo alle analisi del test anti-doping.

Ipersensibilità

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

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).

Cancro della pelle non melanoma

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

fotosensibilizzante dell'HCTZ potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC.

I pazienti che assumono HCTZ devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Enalapril maleato-idroclorotiazide

Duplici 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 medicinali può aumentare l'effetto ipotensivo di enalapril ed 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 Aurobindo 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 antiipertensivo di un ACE-inibitore o può diminuire gli effetti diuretici, natriuretici e antiipertensivi dei diuretici.

La somministrazione concomitante di FANS (inclusi gli inibitori selettivi della COX-2) e ACE-inibitori ha un effetto additivo sull'incremento dei livelli di potassio sierico e può determinare un peggioramento della funzione renale. Questi effetti sono generalmente reversibili. Raramente può comparire un'insufficienza renale acuta, soprattutto nei pazienti con funzione renale compromessa (come i pazienti anziani o pazienti ipovolemici, inclusi quelli in terapia con diuretici).

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 generalmente nei limiti della norma, in alcuni pazienti trattati con enalapril 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 in concomitanza con altri agenti che aumentano il potassio sierico, come trimetoprim e cotrimoxazolo (trimetoprim/sulfametoxazolo), in quanto è noto che trimetoprim agisce da diuretico risparmiatore del potassio come l'amiloride. L'associazione di enalapril 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.

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 alti dosaggi di diuretici può dare luogo a deplezione della volemia ed a rischio di ipotensione quando si inizia la terapia con enalapril (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Gli effetti ipotensivi possono essere ridotti dall'interruzione dei diuretici, dall'aumento della volemia o dall'assunzione di sali.

Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici

L'uso concomitante di alcuni medicinali anestetici, antidepressivi triciclici ed antipsicotici con gli ACE-inibitori può risultare in un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.4).

Simpaticomimetici

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

Antidiabetici

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE-inibitori e medicinali antidiabetici (insuline, farmaci ipoglicemizzanti orali) può causare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante con rischio di ipoglicemia. Questo effetto sembra verificarsi con maggiore probabilità durante le prime settimane di trattamento combinato ed in pazienti con compromissione della funzione renale (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Alcol

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

Acido acetilsalicilico, trombolitici e betabloccanti

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

Auroterapia

Reazioni nitritoidi (i cui sintomi includono vampate in viso, nausea, vomito, capogiri e ipotensione) sono state segnalate raramente in pazienti in terapia con sali d'oro iniettabili (sodio aurotiomalato) e terapia concomitante con ACE-inibitori incluso enalapril.

Inibitori della neprilisina

I pazienti che ricevono una terapia concomitante con un ACE-inibitore e un inibitore della neprilisina (ad es. sacubitril, racecadotril) possono avere un rischio aumentato di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

Idroclorotiazide

Miorilassanti non depolarizzanti

I tiazidici possono incrementare la responsività alla tubocurarina.

Alcol, barbiturici o analgesici oppioidi

Può verificarsi un potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

Farmaci antidiabetici (agenti orali e insulina)

Può rendersi necessario un aggiustamento del dosaggio del medicinale antidiabetico (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Resine di colestiramina e colestipolo

L'assorbimento dell'idroclorotiazide viene compromesso dalla presenza di resine a scambio anionico. Dosi singole di colestiramina o di colestipolo legano l'idroclorotiazide e ne riducono l'assorbimento a livello del tratto gastrointestinale fino all'85% e al 43%, rispettivamente.

Farmaci che provocano un allungamento dell'intervallo QT (chinidina, procainamide, amiodarone, sotalolo)

Aumento del rischio di torsioni di punta.

Glicosidi digitalici

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

Corticosteroidi, ACTH

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

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

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

Amine pressorie (es. adrenalina)

È possibile una riduzione della risposta alle amine pressorie, ma non tale da precluderne la somministrazione.

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

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

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

È noto che nella donna l'esposizione ad ACE-inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (vedere paragrafo 5.3). Si è verificato oligoidramnios materno, che presumibilmente indica una diminuzione della funzione 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 attentamente osservati per quanto riguarda ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Idroclorotiazide

C'è limitata esperienza con idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti. L'idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al suo meccanismo d'azione, l'uso di idroclorotiazide durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto-placentare e può causare effetti fetali e neonatali come ittero, alterazioni del bilancio elettrolitico e trombocitopenia.

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

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

Allattamento

Enalapril

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

Idroclorotiazide

Idroclorotiazide viene escretata nel latte materno in piccole quantità. I diuretici tiazidici ad alte dosi provocano intensa diuresi che può inibire la produzione di latte. L'uso di Enalapril e Idroclorotiazide Aurobindo durante l'allattamento al seno non è raccomandato. Se Enalapril e Idroclorotiazide Aurobindo viene assunto durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute ai livelli più bassi possibili.

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

Nel caso di guida di veicoli o di uso di macchinari si deve tenere presente che occasionalmente sono stati segnalati capogiro o stanchezza (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Enalapril e Idroclorotiazide Aurobindo 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.

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

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati con Enalapril e Idroclorotiazide Aurobindo, 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 Aurobindo

Classificazioni per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Molto raro ($< 1/10.000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Tumori benigni, maligni e non						Cancro cutaneo non melanom

specificati (cisti e polipi compresi)						a (carcinoma basocellulare 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)	
Patologie del sistema nervoso e disturbi		Cefalea, depressione, sincope, alterazione del gusto	Confusione, sonnolenza, insonnia, nervosismo	Alterazioni dell'attività onirica, disturbi del sonno,		

psichiatrici			, parestesie, vertigini, diminuzione e della libido**	paresi (dovuta ad ipokaliemia)		
Patologie dell'occhio	Visione offuscata					Miopia acuta e glaucoma acuto secondario ad angolo chiuso, effusione coroidale
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	Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie	Nausea	Diarrea,	Ileo,	Stomatite/ul	Angioed	

gastrointestinali	a	dolore addominale	pancreatite, vomito, dispepsia, stipsi, anoressia, irritazioni gastriche, secchezza delle fauci, ulcera peptica, flatulenza*	cere aftose, glossite	ema intestinale	
Patologie epatobiliari				Insufficienza epatica, necrosi epatica (potenzialmente fatale), epatite - epatocellulare o colestatica, ittero, colecistite (in particolare in pazienti con colelitiasi preesistenti)		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea (esantema), ipersensibilità/ edema angioneurotico: sono stati riportati edema angioneurotico del volto, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide	Diaforesi, prurito, orticaria, alopecia	Eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa, necrolisi epidermica tossica, porpora, lupus eritematoso cutaneo, eritrodermia, pemfigo		È stato riportato un complesso sintomatologico che può includere alcune o tutte le seguenti condizioni: febbre, sierosite, vasculite, mialgia/ miosite, artralgia/ artrite, positività per gli

		e/o della laringe (vedere paragrafo 4.4)				anticorpi antinucleo, VES elevata, eosinofilia e leucocitosi. Possono verificarsi eruzione cutanea, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche
Patologie del sistema muscolo-scheletrico 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		

* Negli studi clinici, i tassi di incidenza nel gruppo placebo e nei gruppi di controllo attivo sono stati paragonabili.

** Osservati solo con dosi di 12,5 mg e 25 mg di idroclorotiazide, come la dose presente in Enalapril e Idroclorotiazide Aurobindo.

** La frequenza dei crampi muscolari definita 'comune' si riferisce a dosi di 12,5 mg e 25 mg di idroclorotiazide, come la dose presente in Enalapril e Idroclorotiazide Aurobindo, mentre per dosaggi da 6 mg la frequenza dell'evento è 'non comune'.

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili specifiche informazioni circa il trattamento di un sovradosaggio di Enalapril e Idroclorotiazide Aurobindo. Il trattamento è sintomatico e di supporto. La terapia con Enalapril e Idroclorotiazide Aurobindo deve essere interrotta e il paziente monitorato con attenzione. Le misure suggerite includono l'induzione dell'emesi, la somministrazione del carbone attivo, quella di un lassativo se l'ingestione è recente, la correzione della disidratazione, degli squilibri elettroliti e dell'ipotensione mediante procedure stabilite.

Enalapril maleato

Gli effetti più rilevanti del sovradosaggio fino ad oggi riportati sono marcata ipotensione, che inizia circa sei ore dopo l'ingestione delle compresse, concomitante 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.

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

Idroclorotiazide

I segni e sintomi più comunemente osservati sono quelli causati dalla deplezione degli elettroliti (ipokaliemia, ipocloremia, iponatriemia) e dalla disidratazione, come risultato

di un'eccessiva diuresi. Se il paziente è anche in trattamento con digitale, l'ipokaliemia può accentuare un'aritmia cardiaca.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Enalapril e Idroclorotiazide Aurobindo (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 Aurobindo 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.

È stato dimostrato che il componente enalapril maleato di Enalapril e Idroclorotiazide Aurobindo attenua la perdita di potassio associata all'idroclorotiazide.

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

La somministrazione di enalapril maleato a pazienti con ipertensione ha dato luogo ad una riduzione della pressione arteriosa sia in clino che in ortostatismo, senza un significativo aumento della frequenza cardiaca. L'ipotensione posturale sintomatica è rara. In alcuni pazienti raggiungere una riduzione pressoria ottimale può richiedere diverse settimane di terapia. Una brusca sospensione dell'enalapril maleato non è associata ad un rapido aumento della pressione arteriosa.

L'inibizione efficace dell'attività dell'ACE in genere si verifica 2-4 ore dopo somministrazione orale di una singola dose di enalapril. L'inizio dell'attività antipertensiva si osserva di solito dopo un'ora e l'attività massima viene raggiunta 4-6 ore dopo la somministrazione. La durata dell'effetto è dose-relata. È stato dimostrato, tuttavia, che alle dosi raccomandate gli effetti antipertensivi ed emodinamici vengono mantenuti per almeno 24 ore.

In studi emodinamici in pazienti con ipertensione essenziale, la riduzione pressoria è accompagnata da una riduzione delle resistenze arteriose periferiche, con un lieve incremento della gittata cardiaca ed una variazione scarsa o nulla della frequenza cardiaca. In seguito alla somministrazione di enalapril maleato si è verificato un aumento del flusso ematico renale, mentre la velocità di filtrazione glomerulare è rimasta 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.

Duplici 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 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. 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 farmaci. 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 post-partum, il valore medio del picco di enalapril nel latte era 1,7 µg/L (intervallo da 0,54 a 5,9 µg/L) dopo 4-6 ore dalla dose. Il valore medio del picco di enalaprilat era 1,7 µg/L (intervallo da 1,2 a 2,3 µg/L); i picchi si verificavano in momenti diversi nel periodo di 24 ore. Usando i dati del livello di picco nel latte la massima quantità ingerita stimata da un neonato allattato esclusivamente al seno sarebbe circa 0,16% della dose materna aggiustata per il peso. Una donna che aveva preso una dose orale di 10 mg al giorno di enalapril per 11 mesi aveva livelli di picco di enalapril nel latte di 2 µg/L 4 ore dopo la dose e livelli di picco di enalaprilat di 0,75 µg/L circa 9 ore dopo la dose. La quantità totale di enalapril ed enalaprilat dosata nel latte durante il periodo di 24 ore era 1,44 µg/L e 0,63 µg/L rispettivamente. I livelli di enalaprilat nel latte erano irrilevabili (< 0.2 µg/L) 4 ore dopo una singola dose di enalapril mg in una madre e 10 mg in due madri; i livelli di enalapril non erano determinati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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 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 di 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 farmaco, né alterazioni farmaco-relate all'autopsia. L'idroclorotiazide è stato somministrato in ratti in uno studio di due cucciolate, nel topo in uno studio di 2 generazioni e in conigli con test di gravidanza positivo. Nessuno di questi studi ha mostrato effetti teratogeni dell'idroclorotiazide. La prole accresciuta fino 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

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

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 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

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.
Via San Giuseppe, 102
21047 Saronno (VA)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

038206013 "20 mg + 12,5 mg compresse" - 14 compresse

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29/10/2008

Data del rinnovo più recente: 12/2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco