

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ACESISTEM 20 mg + 12,5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetti noti:

una compressa contiene lattosio monoidrato 141,3 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

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

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

Posologia

Ipertensione

E' consigliabile iniziare la terapia con ½ 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 ACESISTEM.

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 ACESISTEM 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

Sicurezza ed efficacia nei bambini non sono state stabilite.

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

Pazienti 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.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Insufficienza renale grave (clearance della creatinina ≤ 30 ml/min).
- Anuria.
- Anamnesi di edema angioneurotico associato a precedente trattamento con un ACE-inibitore.
- Angioedema ereditario o idiopatico.
- Ipersensibilità a farmaci sulfonamide-derivati.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Insufficienza epatica grave.
- L'uso concomitante di ACESISTEM 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).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Enalapril maleato-Idroclorotiazide

Ipotensione e squilibrio idroelettrolitico

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

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

Compromissione della funzione renale

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

Alcuni pazienti ipertesi senza un'apparente patologia renale preesistente hanno sviluppato aumenti dell'azotemia e della creatinina sierica quando l'enalapril è stato somministrato in concomitanza a un diuretico (vedere Avvertenze speciali e precauzioni di impiego, Enalapril Maleato, Compromissione della funzione renale; Idroclorotiazide, Compromissione della funzione renale al paragrafo 4.4). Se

questo si verifica, la terapia con ACESISTEM deve essere sospesa. Questa circostanza deve far pensare alla possibilità di una stenosi dell'arteria renale di base (vedere Avvertenze speciali e precauzioni di impiego, Enalapril Maleato, Ipertensione renovascolare al paragrafo 4.4).

Iperkaliemia

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

Litio

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

Lattosio

ACESISTEM contiene 141,3 mg di lattosio per compressa. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Acesistem contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

Enalapril maleato

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

Stenosi aortica/Cardiomiopatia ipertrofica

Come tutti i vasodilatatori, gli ACE-inibitori devono essere somministrati con cautela a pazienti con ostruzione del tratto di deflusso del ventricolo sinistro e devono essere evitati in caso di shock cardiogeno e ostruzione significativa 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 o patologia renale di base, inclusa la stenosi dell'arteria renale. Se riconosciuta tempestivamente e adeguatamente trattata, l'insufficienza renale associata alla terapia con enalapril è usualmente reversibile (vedere paragrafo 4.2 e Avvertenze speciali e precauzioni di impiego, Enalapril maleato-Idroclorotiazide, Compromissione della funzione renale; Idroclorotiazide, Compromissione della funzione renale al paragrafo 4.4).

Ipertensione renovascolare

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

Trapianto di Rene

Non vi è esperienza 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 dialisi per 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 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego, Idroclorotiazide, Epatopatia al paragrafo 4.4).

Neutropenia/agranulocitosi

In pazienti trattati con ACE-inibitori sono state segnalate neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia ed anemia. Nei pazienti con funzione renale normale e privi di altri fattori di complicazione, 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 e 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. Fattori di rischio per lo sviluppo di iperkaliemia comprendono insufficienza renale, peggioramento della funzione renale, età (>70 anni), diabete mellito, eventi intercorrenti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica e uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (ad es., 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, cotrimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo). Soprattutto in pazienti con funzione renale compromessa, l'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, o sostituti del sale contenenti potassio può portare a un aumento significativo del potassio sierico. L'iperkaliemia può causare aritmie serie, talvolta fatali. Se si ritiene adeguato l'uso concomitante di enalapril e uno qualsiasi dei farmaci suddetti, questi devono essere usati con cautela e con frequente monitoraggio del potassio sierico (vedere Avvertenze speciali e precauzioni di impiego, Enalapril maleato-Idroclorotiazide, Iperkaliemia; Idroclorotiazide, Effetti metabolici ed endocrini al paragrafo 4.4 e al paragrafo 4.5).

Pazienti diabetici

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

Ipersensibilità/Angioedema

Edema angioneurotico del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe è stato riportato in pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, incluso l'enalapril maleato. Questo può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. In tali casi, ACESISTEM deve essere prontamente sospeso e si deve istituire un appropriato monitoraggio

per assicurarsi della completa risoluzione dei sintomi prima di dimettere il paziente. Perfino nei casi in cui il gonfiore è limitato alla sola lingua, senza sofferenza respiratoria, i pazienti possono richiedere una osservazione prolungata in quanto il trattamento con antistaminici e corticosteroidi può non essere sufficiente. Molto raramente, sono stati riportati decessi causati da angioedema associato con edema laringeo o edema della lingua. Nei pazienti in cui risultano coinvolte la lingua, la glottide o la laringe è probabile che si verifichi ostruzione delle vie aeree, soprattutto in quelli con anamnesi positiva per interventi chirurgici alle vie aeree. Qualora ci sia il coinvolgimento di lingua, glottide o laringe, che causa probabilmente un'ostruzione delle vie aeree, deve essere prontamente somministrata una appropriata terapia come adrenalina 1:1000 sottocute (da 0,3 a 0,5 ml) e/o deve essere assicurato il mantenimento della pervietà delle vie aeree.

Nei pazienti di razza nera trattati con ACE-inibitori, è stata riportata una incidenza più elevata di angioedema rispetto ai pazienti di razza bianca. Sembra comunque che in generale i pazienti di razza nera abbiano un rischio aumentato di angioedema.

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

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

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

Reazioni anafilattoidi durante desensibilizzazione agli imenotteri

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

Reazioni anafilattoidi in corso di aferesi LDL

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

Tosse

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

Chirurgia/Anestesia

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

Gravidanza

La terapia con ACE-inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza.

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

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

Differenze etniche

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

Idroclorotiazide

Compromissione della funzione renale

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

Epatopatia

I tiazidici devono essere impiegati con cautela in pazienti con funzione epatica compromessa o epatopatia progressiva, poichè lievi alterazioni del bilancio idroelettrolitico possono precipitare un coma epatico (vedere Avvertenze speciali e precauzioni di impiego, Enalapril maleato, Insufficienza epatica al paragrafo 4.4).

Effetti metabolici ed endocrini

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

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

In alcuni pazienti la terapia tiazidica può associarsi allo sviluppo di iperuricemia e/o gotta. Questo effetto iperuricemico sembra essere correlato alla dose e non è clinicamente significativo alla dose di 6 mg di idroclorotiazide contenuta in NEOPREX. Inoltre, l'enalapril può aumentare l'escrezione urinaria di acido urico e, quindi, attenuare l'effetto iperuricemico dell'idroclorotiazide.

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

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

Sebbene durante l'uso di diuretici tiazidici possa verificarsi ipokaliemia, la terapia concomitante con enalapril può ridurre l'ipokaliemia indotta da diuretici. Il rischio di ipokaliemia è massimo nei pazienti con cirrosi epatica, nei pazienti con diuresi marcata, nei pazienti con inadeguata assunzione orale di

elettroliti, e nei pazienti trattati con terapia concomitante con corticosteroidi o ACTH (vedere paragrafo 4.5).

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

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

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

Cancro della pelle non melanoma

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

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

Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario:

I farmaci sulfamidici o derivati da sulfamidici possono causare una reazione idiosincrasica che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono l'insorgenza acuta di una diminuzione dell'acuità visiva o dolore oculare e si verificano in genere entro poche ore o settimane dall'inizio della terapia. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare alla perdita permanente della vista. Il trattamento primario prevede di interrompere l'assunzione di idroclorotiazide più rapidamente possibile. Un rapido intervento medico o chirurgico potrebbero essere presi in considerazione se la pressione intraoculare rimane incontrollata. I fattori di rischio per lo sviluppo di glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere una storia di allergia alle sulfonamidi o alla penicillina.

Test anti-doping

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

Ipersensibilità

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Enalapril maleato-Idroclorotiazide

Altri farmaci antiipertensivi

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

Litio

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

L'uso di ACESISTEM 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 antiinfiammatori non-steroidi

La somministrazione cronica di FANS può ridurre l'effetto antiipertensivo di un ACE-inibitore o può diminuire l'effetto diuretico, natriuretico e antiipertensivo dei diuretici.

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

Enalapril maleato

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

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio

Gli ACE-inibitori attenuano la perdita di potassio indotta dai diuretici. I diuretici risparmiatori di potassio (per es., spironolattone, 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 antipertensivi 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 è sembrato verificarsi con maggiore probabilità durante le prime settimane di trattamento combinato e 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 betabloccanti

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

Auroterapia

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

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

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

Cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo)

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

Idroclorotiazide

Miorilassanti non depolarizzanti

I tiazidici possono aumentare la sensibilità alla tubocurarina.

Alcol, barbiturici, o analgesici oppioidi

Può verificarsi un potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

Farmaci antidiabetici (per via orale e insulina)

Può essere richiesto un aggiustamento della dose del farmaco antidiabetico (vedere paragrafo 4.8).

Resine di colestiramina e colestipolo

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

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

Aumento del rischio di torsioni di punta.

Glicosidi digitalici

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

Corticosteroidi, ACTH

Aumento della deplezione elettrolitica, in particolare della ipokaliemia.

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

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

Amine pressorie (per es., noradrenalina)

L'effetto delle amine pressorie può essere diminuito.

Farmaci citostatici (per es., ciclofosfamide, metotrexato)

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

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 sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio.

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE-inibitore.

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

E' noto che nella donna l'esposizione ad ACE-inibitori durante il secondo e terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo dell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE-inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri abbiano assunto ACE-inibitori devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Idroclorotiazide

C'è limitata esperienza con idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti.

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.

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.

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 ACESISTEM 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, ACESISTEM 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 escreta 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 ACESISTEM durante l'allattamento al seno non è raccomandato. Se ACESISTEM 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 si possono verificare capogiro o stanchezza (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati riportati nel corso degli studi clinici e dell'esperienza post-marketing con ACESISTEM, enalapril da solo o idroclorotiazide da sola, comprendono:

Molto comune (> 1/10); Comune (>1/100, <1/10); Non comune (>1/1.000, <1/100); Raro (>1/10.000, <1/1.000); Molto raro (<1/10.000); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

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

Patologie del sistema emolinfopoietico

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

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

Patologie endocrine

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

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

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

Non comune: ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4), ipomagnesiemia, gotta*.

Raro: aumento del glucosio ematico.

Molto raro: ipercalcemia (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema nervoso e disturbi psichiatrici

Comune: cefalea, depressione, sincope, alterazione del gusto.

Non comune: confusione, sonnolenza, insonnia, nervosismo, parestesie, vertigini, diminuzione della libido*.

Raro: alterazioni dell'attività onirica, disturbi del sonno, paresi (dovuta ad ipokaliemia).

Patologie dell'occhio

Molto comune: visione offuscata.

Non nota: effusione coroidale.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: tinnito.

Patologie cardiache e vascolari

Molto comune: capogiro.

Comune: ipotensione, ipotensione ortostatica, alterazioni del ritmo cardiaco, angina pectoris, tachicardia.

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

Raro: fenomeno di Raynaud.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto comune: tosse.

Comune: dispnea.

Non comune: rinorrea, laringodinia e raucedine, broncospasmo/asma.

Raro: infiltrati polmonari, sindrome da distress respiratorio (incluse polmonite ed edema polmonare), rinite, alveolite allergica/polmonite eosinofila.

Patologie gastrointestinali

Molto comune: nausea.

Comune: diarrea, dolore addominale.

Non comune: ileo, pancreatite, vomito, dispepsia, stipsi, anoressia, irritazioni gastriche, secchezza delle fauci, ulcera peptica, flatulenza*.

Raro: stomatite/ulcere aftose, glossite.

Molto raro: angioedema intestinale.

Patologie epatobiliari

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eruzione cutanea (esantema).

Ipersensibilità/edema angioneurotico: sono stati riportati edema angioneurotico del volto, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe (vedere paragrafo 4.4).

Non comune: diaforesi, prurito, orticaria, alopecia.

Raro: eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa, necrolisi epidermica tossica, porpora, lupus eritematoso cutaneo, eritroderma, 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 anticorpi antinucleo, VES elevata, eosinofilia e leucocitosi. Possono verificarsi eruzione cutanea, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: crampi muscolari†.

Non comune: artralgia*.

Patologie renali e urinarie

Non comune: disfunzione renale, insufficienza renale, proteinuria.

Raro: oliguria, nefrite interstiziale.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: impotenza.

Raro: ginecomastia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: astenia.

Comune: dolore toracico, faticabilità.

Non comune: malessere, febbre.

Esami diagnostici

Comune: iperkaliemia, aumenti della creatinina sierica.

Non comune: aumenti della uremia, iponatremia.

Raro: aumenti degli enzimi epatici, aumenti della bilirubinemia.

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).

*Osservati soltanto con dosi di 12,5 e 25 mg di idroclorotiazide, come la dose presente nel ACESISTEM.

†La frequenza dei crampi muscolari definita comune si riferisce a dosi di 12,5 e 25 mg di idroclorotiazide, come la dose presente nel ACESISTEM, mentre la frequenza dell'evento è definita non comune quando si riferisce alla dose di 6 mg di idroclorotiazide presente nel NEOPREX.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

Enalapril maleato

Gli effetti più rilevanti 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 i 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 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

ACESISTEM (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 ACESISTEM 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 ACESISTEM attenua la perdita di potassio associata all'idroclorotiazide.

L'enalapril maleato e l'idroclorotiazide hanno uno schema di dosaggio simile. ACESISTEM 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.

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.

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 gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

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 ACESISTEM si è mantenuto per almeno 24 ore.

Idroclorotiazide

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 sieriche 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 sieriche 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 sieriche 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 sieriche 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.

Allattamento

Dopo una singola dose orale di 20 mg in 5 donne nel postpartum, il valore medio del picco di enalapril nel latte era 1,7 $\mu\text{g/L}$ (intervallo da 0,54 a 5,9 $\mu\text{g/L}$) dopo 4-6 ore dalla dose. Il valore medio del picco di enalaprilato era 1,7 $\mu\text{g/L}$ (intervallo da 1,2 a 2,3 $\mu\text{g/L}$); 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 $\mu\text{g/L}$ 4 ore dopo la dose e livelli di picco di enalaprilato di 0,75 $\mu\text{g/L}$ circa 9 ore dopo la dose. La quantità totale di enalapril ed enalaprilato dosata nel latte durante il periodo di 24 ore era 1,44 $\mu\text{g/L}$ e 0,63 $\mu\text{g/L}$ rispettivamente. I livelli di enalaprilato nel latte erano irrilevabili (<0,2 $\mu\text{g/L}$) 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.

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.

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 renale farmaco-dipendenti.

Cani: cani trattati fino ad 1 anno con 15 mg/kg/die non mostrarono variazioni farmaco-dipendenti.

Scimmie: scimmie trattate per un mese con 30 mg/kg/die non mostrarono variazioni farmaco-dipendenti.

Sono stati compiuti studi di teratogenesi in ratti e conigli e sono stati valutati gli effetti dell'enalapril sulla riproduzione e sullo sviluppo postnatale dei ratti. Enalapril è stato somministrato a femmine di ratto gravide a dosi fino a 1.200 mg/kg/die (2.000 volte la dose massima per l'uomo) dal 6° al 17° giorno di gestazione e non è stata riscontrata alcuna prova di embrio-letalità o teratogenicità.

Non sono stati rilevati effetti avversi sull'attività riproduttiva in ratti maschi e femmine trattati con dosi da 10 a 90 mg/kg/die di enalapril. Né l'enalapril, né l'enalaprilato, né l'enalapril associato ad idroclorotiazide è stato mutagenico nel test mutageno microbico di Ames con o senza attivazione metabolica. L'associazione di enalapril e idroclorotiazide è stata negativa in un'analisi di eluizione alcalina in vitro in epatociti di ratto e in un'analisi di aberrazione cromosomica in vitro. Nessun effetto cancerogeno è stato messo in evidenza dopo 106 settimane di somministrazione di enalapril nel ratto, con dosi fino a 90 mg/kg/die (150 volte la dose massima giornaliera per l'uomo).

Enalapril è stato anche somministrato per 94 settimane a maschi e femmine di topi a dosi fino a 90 e 180 mg/kg/die rispettivamente (150 e 300 volte la dose massima giornaliera per l'uomo) e non è stata riscontrata alcuna prova di carcinogenicità.

Idroclorotiazide

In studi di tossicologia acuta e cronica è stato osservato che l'idroclorotiazide presenta una tossicità relativamente bassa. In studi di tossicologia animale acuta la DL₅₀ nei topi è maggiore di 10.000 mg/kg in sospensione per os e 884 mg/kg per endovena. Nei ratti la DL₅₀ acuta è maggiore di 10.000 mg/kg in sospensione per os e 3.130 mg/kg in sospensione per via intraperitoneale. Nei conigli la DL₅₀ acuta endovena è 461 mg/kg e nel cane circa 1.000 mg/kg. I cani tollerano fino a 2.000 mg/kg per os senza segni di tossicità. Negli studi di tossicologia orale cronica nel ratto utilizzando dosi fino a 2.000 mg/kg/die per 5 giorni a settimana per 26 settimane non sono stati osservati segni dell'effetto del 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 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 pregelatinizzato, magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono contenute in blister di alluminio.

14 compresse da 20 mg + 12,5 mg

28 compresse da 20 mg + 12,5 mg

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alfasigma S.p.A. - Via Ragazzi del '99, n. 5 - 40133 Bologna (BO)

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

14 compresse 20 mg +12,5 mg

AIC: 027395021

28 compresse 20 mg + 12,5 mg

AIC: 027395033

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 marzo 1990 (14 cpr)

8 luglio 2009 (28 cpr)

Data del rinnovo più recente: Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco