RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DINAPRES 30 mg + 1,25 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene:
Principi attivi: delapril 30 mg; indapamide 1,25 mg.

Eccipienti con effetto noto: lattosio monoidrato, giallo tramonto (E110) lacca di alluminio

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse
Compressa di colore rosa chiaro con linea di frattura.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale. Dinapres è indicato in pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata dal Delapril o dall'Indapamide da soli.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

È raccomandato un progressivo aggiustamento individuale della dose con i component. Se clinicamente appropriato, si può prendere in considerazione un passaggio diretto dalla monoterapia a Dinapres.
La posologia usuale e' di una compressa di DINAPRES 30 mg + 1,25 mg al giorno da somministrarsi preferibilmente al mattino; poiché l'assorbimento dei componenti non è influenzato dal cibo, l'associazione fissa puó essere assunta prima, durante e dopo i pasti.
La maggioranza dei pazienti con ipertensione arteriosa da lieve a moderata ottiene un adeguato controllo pressorio con tale posologia.
Qualora dopo 2-4 settimane l'effetto antiipertensivo fosse insufficiente, e' consigliabile incrementare la posologia somministrando una compressa di DINAPRES 30 mg + 2,5 mg al giorno. Una compressa di Dinapres 30 mg + 2,5mg puo' essere indicata anche all'inizio della terapia nei pazienti con ipertensione moderata (PAD >105 mmHg).
Una volta stabilizzati i valori pressori, un soddisfacente controllo pressorio puo' essere mantenuto con la posologia standard.
In pazienti con ipertensione "borderline" (PAD=90-95 mmHg), puo' essere proposta l'assunzione di mezza compressa di DINAPRES 30 mg + 2,5 mg.
In pazienti gia' in trattamento con diuretici, e' importante sospendere il diuretico qualche giorno prima di somministrare DINAPRES.
Insufficienza renale: poiche' in presenza di insufficienza renale si verifica ridotta escrezione di delapril, sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti con livelli serici di creatinina >3 mg/dl; si consiglia di raggiungere il dosaggio appropriato partendo da dosi

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

adeguatamente ridotte, ad es. mezza compressa di DINAPRES 30 mg + 2,5 mg.

Pazienti anziani: nei pazienti anziani, in considerazione della fisiologica compromissione della funzionalita' renale, e' consigliabile non superare la posologia standard di 1 compressa DINAPRES 30 mg + 1,25 mg.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilita' al delapril, all'indapamide, ad altri ACE-inibitori, ad altri derivati sulfamidici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Grave insufficienza epatica e renale, anuria, encefalopatia epatica. Stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi unilaterale dell'arteria renale in pazienti con rene singolo. Accidenti cerebro-vascolari recenti. Feocromocitoma e sindrome di Conn. Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6). Precedenti di edema angioneurotico associato a trattamento con ACE-inibitori. Angioedema ereditario/idiopatico. Ipokaliemia e iposodiemia refrattaria.

L'uso concomitante di DINAPRES 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 m^2) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan. Cilazapril non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

DELAPRIL

- Angioedema: angioedema del viso, delle estremità, delle labbra, delle membrane mucose, della lingua, della glottide e/o della laringe può verificarsi in pazienti trattati con ACE–inibitori, specialmente durante le prime settimane di trattamento. In rari casi l'insorgenza di angioedema grave può verificarsi dopo trattamento a lungo termine con un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina.

In tali casi il trattamento deve essere prontamente sospeso e sostituito con farmaci appartenenti ad un'altra classe farmacologica.

L'angioedema con interessamento di lingua, glottide e laringe può essere fatale. Attuare immediatamente una terapia di emergenza, incluso, ma non necessariamente limitata a: somministrazione di 0.3 – 0.5 ml di adrenalina in soluzione 1:1000 per via sottocutanea oppure somministrazione e.v. lenta di 1mg/ml di adrenalina (da diluire secondo istruzioni), monitorando ECG e pressione arteriosa. Il paziente deve essere ospedalizzato e sottoposto ad osservazione per almeno 12-24 ore e dimesso solo dopo completa risoluzione dei sintomi.

- Tosse: durante il trattamento con ACE-inibitori può comparire tosse secca, non produttiva, che scompare con la sospensione della terapia.
- Ipotensione: come per gli altri ACE-inibitori, una risposta ipotensiva marcata si puo' a volte verificare nel trattamento con delapril specialmente in alcune categorie di pazienti a rischio, quali quelli con scompenso cardiaco congestizio, ipertensione renovascolare, dialisi renale, intensa deplezione salina e/o idrica di qualsiasi eziologia (ad es.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023

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

intensa terapia diuretica). In caso di ipotensione e' opportuno porre il paziente in posizione supina e, se necessario, somministrare per infusione endovenosa una normale soluzione salina. In questi pazienti, prima di iniziare la terapia con il prodotto, e' prudente sospendere la terapia diuretica oppure provvedere ad un adeguato trattamento di reidratazione.
La terapia deve essere iniziata sotto stretto controllo medico e a dosi ridotte in pazienti con cardiopatia ischemica o affezioni cerebrovascolari, in cui un'eccessiva caduta pressoria potrebbe determinare infarto miocardico o apoplessia.
- Pazienti con insufficienza renale: in individui particolarmente predisposti, si possono verificare variazioni della funzionalità renale a causa della inibizione del sistema renina – angiotensina – aldosterone.
Pertanto gli ACE–inibitori dovrebbero essere usati con cautela in pazienti con insufficienza renale, i quali potrebbero richiedere un dosaggio ridotto o somministrazioni meno frequenti.
Uno stretto monitoraggio della funzionalità renale dovrebbe essere effettuato durante la terapia, come appropriato in presenza di insufficienza renale.
L'insufficienza renale è stata associata al trattamento con ACE–inibitori, specialmente in pazienti con scompenso cardiaco severo o malattie renali, inclusa la stenosi dell'arteria renale.
In alcuni pazienti con apparente assenza di malattia renale ed in concomitante trattamento diuretico, si sono verificati aumenti dell'azotemia e della creatininemia.
La riduzione del dosaggio dell'ACE–inibitore e/o la sospensione del diuretico possono rendersi necessarie.
Si raccomanda il monitoraggio della funzionalità renale durante le prime settimane di terapia.
- Pazienti con ipertensione renovascolare: quando i pazienti con ipertensione renovascolare e preesistente stenosi bilaterale dell'arteria renale, o stenosi dell'arteria renale in pazienti con un solo rene sono trattati con ACE-inibitori, il rischio di sviluppare ipotensione severa e insufficienza renale aumenta.
Il trattamento con diuretici può rappresentare un ulteriore fattore di rischio.
Una perdita di funzionalità renale si può verificare anche in pazienti con stenosi unilaterale dell'arteria renale, pur senza importanti variazioni della creatininemia. In questi pazienti il trattamento dovrebbe essere iniziato in ospedale sotto stretto controllo medico, con basse dosi e attenta titolazione del dosaggio.
Il trattamento con diuretici dovrebbe essere sospeso e la funzionalità renale monitorata durante le prime settimane di terapia.
In pazienti trattati con ACE-inibitori sono state osservate reazioni anafilattoidi (come gonfiore al viso, arrossamento, ipotensione e dispnea) in corso di emodialisi con membrane ad alto flusso di poliacrinonitrile (AN69). Pertanto in questi casi è necessario usare un antiipertensivo di diversa classe o usare un'altra membrana dialitica.
- Funzionalita' epatica: poiche' in parte il delapril viene trasformato nelle forme attive a livello epatico, nei soggetti con insufficienza epatica lieve – moderata tale conversione puo' essere rallentata. In tali

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

occasioni e' consigliabile osservare la risposta del paziente in funzione della dose adottata.

- 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.

I pazienti a rischio di manifestare iperkaliemia includono quelli con insufficienza renale, diabete mellito, ipoaldosteronismo, funzione renale compromessa e/o pazienti che assumonointegratori di potassio (inclusi sostituti del sale), diuretici risparmiatori del potassio, o altre sostanze attive associate ad aumenti nei livelli sierici di potassio (ad es., trimetoprim o cotrimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametoxazolo e soprattutto antagonisti dell'aldosterone o bloccanti del recettore dell'angiotensina). I diuretici risparmiatori di 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).

- Chirurgia/Anestesia: gli ACE-inibitori possono causare ipotensione o shock ipotensivo in pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore, o durante anestesia, attraverso il potenziamento di altri fattori ipotensiogeni.

Qualora non fosse possibile sospendere l'ACE-inibitore, occorre controllare attentamente la volemia.

- Stenosi aortica/cardiomiopatia ipertrofica: gli ACE-inibitori debbono essere usati con prudenza in pazienti con ostacolato flusso d'uscita del ventricolo sinistro.
- Neutropenia/Agranulocitosi: il rischio di neutropenia con un ACE-inibitore sembra essere tipo- e dose – correlato e dipendente, inoltre, dallo stato clinico del paziente. Viene osservata raramente in pazienti che non presentano complicazioni ma puó insorgere in pazienti con compromissione renale di ogni grado specialmente in associazione con collagenopatie vascolari (ad es. lupus eritematoso sistemico, sclerodermia) e terapia con farmaci immunosoppressivi. È reversibile con la sospensione dell'ACE-inibitore.
- Pediatria: il prodotto non va usato in eta' pediatrica, poiche' finora non vi sono sufficienti esperienze in merito.
- Anziani: alcuni pazienti anziani possono essere piú responsivi rispetto ai giovani alla somministrazione di un ACE-inibitore; la somministrazione di basse dosi iniziali e la valutazione della funzione renale sono raccomandabili all'inizio del trattamento.
- Ipersensibilità: reazioni di ipersensibilita' possono verificarsi in pazienti con anamnesi positiva per allergia o asma bronchiale.
- Reazioni anafilattiche durante desensibilizzazione da punture di insetti: raramente i pazienti che ricevono ACE-inibitori hanno riportato reazioni anafilattoidi pericolose per la vita. Queste reazioni sono evitate sospendendo temporaneamente la terapia con ACE-inibitore prima di ogni desensibilizzazione.
- Reazioni anafilattoidi durante LDL aferesi: in pazienti trattati con ACE-inibitore sottoposti a LDL aferesi con destrano solfato possono raramente verificarsi reazioni anafilattoidi pericolose per la vita.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023

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

Queste reazioni sono evitate sospendendo temporaneamente la terapia con ACE-inibitore prima di ogni aferesi.

- Proteinuria: proteinuria puó verificarsi specialmente in pazienti con preesistenti alterazioni della funzione renale o a seguito di dosi relativamente elevate di ACE-inibitori.
- Iperaldosteronismo primario: la somministrazione di farmaci che agiscono attraverso l'inibizione del sistema renina-angiotensina non è raccomandata nei pazienti con iperaldosteronismo primario.
- Trapianto renale: non ci sono esperienze relative alla somministrazione di delapril in pazienti sottoposti a recente trapianto renale
- 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 anti-ipertensivi 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).

Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS):
Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperkaliemia 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.

- Ipersensibilità/Angioedema:

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 cilazapril.
Il trattamento con cilazapril non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

L'uso concomitante di ACE-inibitori e racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (rigonfiamento delle vie aeree o della lingua, associato o meno a difficoltà respiratorie) (vedere paragrafo 4.5).

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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.

INDAPAMIDE

In caso di funzionalità epatica compromessa, i diuretici tiazidici possono causare una encefalopatia epatica. In questo caso, la somministrazione del diuretico deve essere immediatamente interrotta.

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.

Qualsiasi terapia diuretica puó provocare una iponatriemia con conseguenze gravi. Poiché questo squilibrio elettrolitico può inizialmente essere asintomatico, è essenziale un regolare controllo della natremia ed ancora più frequentemente nei soggetti anziani e nei pazienti cirrotici (v. "Effetti indesiderati" e "Sovradosaggio").

La deplezione del potassio con ipokaliemia (<3,4 mmol/l) rappresenta il rischio maggiore dei diuretici tiazidici, specialmente nella popolazione a rischio, quali i soggetti anziani, denutriti e/o polimedicati, pazienti cirrotici con edema e ascite, pazienti con malattie coronariche e insufficienza cardiaca. Infatti, in tali casi, l'ipokaliemia aumenta la tossicità cardiaca dei digitatici e il rischio di aritmie.

Sono a rischio anche i soggetti che presentano un tratto QT lungo, sia di origine congenita che iatrogena, poiché in tali pazienti l'ipokaliemia, come la bradicardia, è un fattore che predispone l'insorgenza di gravi aritmie, in particolare le "torsioni di punta", potenzialmente fatali.

In tutti questi casi sono necessari controlli frequenti della kaliemia, effettuando il primo controllo del potassio plasmatico durante la prima settimana dall'inizio del trattamento. L'accertamento di una ipokaliemia richiede la correzione della stessa.

L'ipokaliemia riscontrata in associazione con una bassa concentrazione sierica di magnesio può essere refrattaria al trattamento a meno che non venga corretto il magnesio sierico.

I diuretici tiazidici possono ridurre l'escrezione urinaria di calcio e causare un lieve e transitorio aumento della calcemia. Una ipercalcemia franca può essere dovuta ad un precedente iperparatiroidismo non riconosciuto.

Il trattamento deve essere interrotto prima dell'esecuzione delle indagini diagnostiche.

La glicemia deve essere controllata regolarmente nei pazienti diabetici soprattutto in presenza di ipokaliemia.

La tendenza agli attacchi di gotta può risultare aumentata nei pazienti iperuricemici.

Magnesio plasmatico:

I diuretici tiazidici e affini, inclusa indapamide, possono aumentare l'escrezione urinaria di magnesio, che può provocare ipomagnesemia (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

- Funzionalità renale e diuretici: i diuretici tiazidici sono pienamente efficaci solo quando la funzionalità renale è normale o poco compromessa (creatininemia sotto il livello di 25 mg/l, ossia 220 µmol/l

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023

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

nell'adulto). Nel soggetto anziano, la creatinina deve essere aggiustata in funzione dell'età, del peso e del sesso.
L'ipovolemia, secondaria alla perdita di acqua e sodio indotta dal diuretico all'inizio della terapia, è associata ad una riduzione della filtrazione glomerulare. Ciò può portare ad un incremento dell'urea e della creatinina plasmatiche. Questa transitoria insufficienza renale funzionale è senza conseguenze nel soggetto con funzione renale normale, ma può aggravare una insufficienza renale preesistente.

- Atleti

Si richiama l'attenzione degli atleti sul fatto che questo farmaco contiene un principio attivo che può dare una reazione positiva ai test anti-doping.

- Ipersensibilità/Angioedema:

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 cilazapril.
Il trattamento con cilazapril non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

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

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 comprendono diminuzione dell'acuità visiva a insorgenza acuta o dolore oculare e in genere si manifestano entro ore fino a settimane dall'inizio della somministrazione del farmaco. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare a perdita permanente della vista. Il trattamento primario consiste nel sospendere la somministrazione del farmaco il prima possibile. Se la pressione intraoculare rimane incontrollata può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico. Un'anamnesi di allergia alle sulfonamidi o alle penicilline può considerarsi fattore di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

DELAPRIL
Associazioni sconsigliate

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio: il trattamento con delapril può ridurre la perdita di potassio causata dai diuretici tiazidici.
Sebbene il potassio sierico si mantenga generalmente nei limiti della norma, in alcuni pazienti trattati con cilazapril si può sviluppare iperkaliemia.
I diuretici risparmiatori di potassio (come spironolattone, triamterene o amiloride) gli integratori di potassio o i sostituti deilsale contenenti potassio possono determinare aumenti significativi del potassio sierico. Occorre esercitare la debita cautela anche nel somministrare cilazapril 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 cilazapril 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.

Associazioni che richiedono precauzioni d'uso
- Diuretici: nei pazienti in trattamento con diuretici e specialmente in quelli con deplezione salina e/o ipovolemia, si può verificare una eccessiva riduzione della pressione arteriosa dopo l'inizio della terapia con ACE-inibitori. La possibilità di effetti ipotensivi può essere ridotta con la sospensione della terapia diuretica, aumentando l'assunzione di liquidi o di sali ed iniziando la terapia a dosi più basse di ACE-inibitore. Effettuare gli ulteriori aumenti posologici con cautela.
- Litio: nei pazienti in trattamento contemporaneo con ACE-inibitori e litio sono stati descritti aumenti dei livelli ematici di litio e sintomi di intossicazione da litio. Pertanto, la contemporanea somministrazione dei due farmaci dovrebbe essere fatta con cautela ed i livelli ematici di litio controllati frequentemente. La contemporanea somministrazione di un diuretico può accrescere la tossicità del litio.
- Anestetici: gli ACE-inibitori possono potenziare gli effetti ipotensivi di alcuni anestetici.
- Narcotici/Antipsicotici: si può verificare una ipotensione ortostatica
- Agenti antiipertensivi: l'effetto ipotensivo degli ACE-inibitori può essere incrementato.
- Allopurinolo, citostatici o farmaci immuno soppressivi, corticosteroidi sistemici o procainamide: si può avere un aumento del rischio di leucopenia nei casi di uso concomitante di ACE-inibitori.
Associazioni da tenere in considerazione
- Co-somministrazione con FANS: quando ACE inibitori sono somministrati simultaneamente con farmaci anti-infiammatori non steroidei (per es. inibitori selettivi della Cox 2, acido acetil salicilico a

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

partire da 325 mg/die e FANS non selettivi), si può verificare un'attenuazione dell'effetto anti-ipertensivo.

L'uso concomitante di ACE inibitori e FANS può portare ad un aumentato rischio di peggioramento della funzione renale che comprende possibile insufficienza renale acuta ed aumento dei livelli del potassio sierico specialmente in pazienti con pre-esistente compromessa funzione renale. La combinazione deve essere somministrata con cautela specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale all'inizio della terapia concomitante.

- Antiacidi: riducono la biodisponibilità degli ACE-inibitori.
- Simpaticomimetici: possono ridurre gli effetti antiipertensivi degli ACE-inibitori. Occorre effettuare attenti controlli per verificare che siano ottenuti gli effetti desiderati.
- Alcool: potenzia l'effetto ipotensivo.

La somministrazione contemporanea di ACE-inibitori e farmaci antidiabetici (ipoglicemizzanti orali o insulina) può causare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante di questi ultimi, con maggiore rischio di ipoglicemia, soprattutto durante le prime settimane di trattamento combinato ed in pazienti con funzionalità renale compromessa.

ACE-inibitori, bloccanti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren:
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, iperkaliemia 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).

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).

- Cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo)

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

INDAPAMIDE

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Associazioni sconsigliate

- Litio: in corso di terapia diuretica, come con una dieta iposodica, si riscontra un aumento del litio plasmatico. Se l'uso di diuretici si rende comunque necessario, è richiesto un attento monitoraggio del litio del plasma ed un adattamento della dose.

Associazioni che richiedono precauzioni d'uso

- Farmaci che causano "torsioni di punta": antiaritmici del gruppo Ia (chinidina, idrochinidina, disopiramide); antiaritmici del gruppo III (amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide); antipsicotici: fenotiazine (clorpromazina, ciamemazina, levopromazina, tioridazina, trifluoperazina); benzamidi (amisulpride, sulpride, sultopride, tiapride), butirrofenoni (dropelidolo, aloperidolo); altri: bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina i.v., alofantrina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacina, moxifloxacina, vincamina i.v.: aumento del rischio di aritmia ventricolare, in particolare "torsioni di punta" (l'ipokaliemia è un fattore predisponente).

È richiesto il controllo della kaliemia ed una eventuale ipokaliemia richiede la correzione della stessa prima di introdurre la terapia concomitante. Occorre monitorare segni e sintomi, ECG ed elettroliti plasmatici. In presenza di ipokaliemia non impiegare farmaci che presentino il rischio di provocare "torsioni di punta".

- FANS sistemici (incluso COX-2 inibitori), salicilati ad alte dosi (≥ 3g/die): è possibile la riduzione dell'effetto antiipertensivo dell'indapamide. Esiste il rischio di insufficienza renale acuta nel paziente disidratato (diminuzione della filtrazione glomerulare). Si raccomanda pertanto di idratare il paziente e di controllare la funzionalità renale all'inizio della terapia.
- Inibitori dell'enzima di conversione (ACE-inibitori) – Esiste rischio di improvvisa ipotensione e/o di insufficienza renale acuta quando il trattamento con un ACE-inibitore viene iniziato in presenza di una preesistente deplezione di sodio (in particolare nei soggetti con stenosi dell'arteria renale). Nell'ipertensione arteriosa, quando un precedente trattamento diuretico può aver causato una deplezione di sodio è necessario:
- o interrompere il diuretico 3 giorni prima dell'inizio della terapia con l'ACE-inibitore e se necessario reintrodurre un diuretico ipokaliemizzante
- o somministrare dosi iniziali ridotte di ACE-inibitore aumentandole soltanto gradualmente.

Nell'insufficienza cardiaca congestizia, iniziare con una dose di ACE-inibitore molto bassa, possibilmente dopo una riduzione della dose del diuretico ipokaliemizzante associato.

In tutti i casi, monitorare la funzionalità renale (creatinína plasmatica) durante le prime settimane di trattamento con un ACE-inibitore.

- Metformina: in presenza di insufficienza renale funzionale correlata ai diuretici e più particolarmente ai diuretici dell'ansa, esiste un aumentato rischio di acidosi lattica indotta dalla metformina.

Non usare metformina quando la creatinina plasmatica oltrepassa 15 mg/litro (135 micromoli/litro) nell'uomo e 12 mg/litro (110 micromoli/litro) nella donna.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023

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

- Mezzi di contrasto iodati: in presenza di disidratazione provocata da diuretici, c'e un aumentato rischio di insufficienza renale acuta, in particolare quando vengono usate dosi elevate di mezzi di contrasto iodati.
Reidratare il paziente prima della somministrazione del composto iodato.
- Antidepressivi tipo imipramina (triciclici), neurolettici: questo tipo di associazione può causare un effetto antiipertensivo e aumentato rischio di ipotensione ortostatica (effetto additivo).
- Sali di calcio: rischio di ipercalcemia da ridotta eliminazione urinaria di calcio.
- Ciclosporina – Tacrolimus: questo tipo di associazione determina rischio di aumentata creatininemia senza alcuna modificazione dei livelli di ciclosporina circolante, anche in assenza di deplezione idrosodica.
- Corticosteroidi, tetracosactide (sistemici): diminuito effetto antiipertensivo (ritenzione idrosodica dovuta ai corticosteroidi).

- 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).

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

Preparazioni con digitalici:
La riduzione dei livelli di potassio e/o di magnesio predispone agli effetti tossici dei digitalici. È necessario il controllo dei livelli di potassio, magnesio e dell'ECG e, se necessario, riconsiderare il trattamento.

4.6 Fertilitá, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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 ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).
L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio.
Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti anti-ipertensivi alternativi, con comprovato profilo di

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore.
Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.
È noto che nella donna l'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).
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).

Allattamento
Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di DINAPRES durante l'allattamento, DINAPRES non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o prematuri.

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

Nella guida di autoveicoli e nell'uso di macchinari è da tenere presente che possono verificarsi occasionalmente vertigini o stanchezza o altre reazioni alla riduzione della pressione arteriosa, che potrebbero compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti collaterali conseguenti alla terapia con Dinapres comprendono piu' frequentemente capogiri o vertigini, cefalea, astenia, tosse, epigastralgia, vomito, eruzioni cutanee, prurito. Sono stati osservati sporadicamente aumento di CPK e LDH.

Le seguenti reazioni avverse sono state associate con ACE-inibitori:

- Disturbi del sistema immunitario: angioedema con frequenza non nota.
- Sistema cardiovascolare: ipotensione severa, all'inizio del trattamento ed in occasione di incremento posologico. Ciò si può verificare specialmente nei pazienti a rischio (vedere "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso"). Possono verificarsi sintomi quali capogiri, debolezza, disturbi della vista, raramente con perdita di coscienza (sincopi).

Casi singoli di tachicardia, palpitazioni, aritmie, angina pectoris, infarto miocardico, attacchi ischemici transitori ed emorragie cerebrali sono stati riportati per gli ACE-inibitori in associazione ad ipotensione.

- Apparato urinario: può manifestarsi o può peggiorare l'insufficienza renale; è stata osservata insufficienza renale acuta (vedere "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso"). Danno renale acuto con frequenza non nota.
- Apparato respiratorio: é stato documentato che gli ACE-inibitori possono indurre la tosse in un numero significativo di pazienti. Le

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

seguenti reazioni avverse sono state raramente riportate con l'uso di ACE-inibitori: dispnea, sinusite, rinite, glossite, bronchite e broncospasmo. In casi isolati, l'edema angioneurotico ha causato una ostruzione respiratoria fatale, interessando le vie respiratorie superiori.
- Apparato gastrointestinale: occasionalmente si possono verificare nausea, dolori addominali, indigestione, vomito, diarrea, costipazione, secchezza delle fauci; disgeusia/ageusia con frequenza non nota. Sono stati riportati con l'uso di ACE-inibitori casi individuali di ittero colestatico, epatite, pancreatite e ileo.
- Cute ed annessi: occasionalmente si possono verificare reazioni allergiche e di ipersensibilità quali rash, prurito, orticaria, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, efflorescenze similpsoriasiche e alopecia. Ciò si può accompagnare a febbre, mialgia, artralgia, eosinofilia e/o aumenti del titolo ANA. Gli ACE-inibitori sono stati associati all'insorgenza di edema angioneurotico in un ristretto sottogruppo di pazienti con interessamento del viso e dei tessuti.
- Sistema nervoso: occasionalmente cefalea, capogiri; raramente stanchezza, depressione, disturbi del sonno, parestesie, impotenza, disturbi dell'equilibrio, confusione, tinnito, vista offuscata, disturbi del gusto; con frequenza non nota perdita di coscienza/sincope.
- Parametri di laboratorio: possono verificarsi aumenti della creatininemia e dell'urea plasmatica, reversibili con l'interruzione della terapia, soprattutto in presenza di insufficienza renale, grave insufficienza cardiaca ed ipertensione renovascolare. In alcuni pazienti sono stati riportati diminuzione dell'emoglobina, dell'ematocrito, delle piastrine e della conta dei globuli bianchi ed in casi individuali agranulocitosi e pancitopenia. Inoltre sono stati segnalati aumenti dei livelli sierici della bilirubina e degli enzimi epatici. Sono stati riportati casi individuali di anemia emolitica in pazienti con deficienza congenita di glucosio-6-fosfato deidrogenasi.
Poiché il trattamento con ACE-inibitori fa diminuire la secrezione di aldosterone, può verificarsi durante la terapia un aumento della kaliemia. Pertanto, va evitato l'impiego contemporaneo di diuretici risparmiatori di potassio (quali ad esempio, spironolattone, amiloride e triamterene) o la somministrazione supplementare di potassio (vedere "Interazioni"). Iperkaliemia con frequenza non nota.

I diuretici affini ai tiazidici, fra cui l'indapamide, possono provocare i seguenti eventi avversi:
Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono ipokaliemia, reazioni di ipersensibilità, prevalentemente dermatologiche, in soggetti con una predisposizione a reazioni allergiche ed asmatiche e a eruzioni maculo-papulose.

- Alterazioni del sangue e del sistema linfatico:
molto rare: trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosi, anemia aplastica, anemia emoliti ca.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- Alterazioni del sistema nervoso:
· rare: capogiri, astenia, cefalea, parestesia
- Alterazioni cardiache:
. molto rare: aritmia, ipotensione
- Alterazioni dell'apparato gastrointestinale:
· rare: nausea, stipsi, secchezza delle fauci
· molto rare: pancreatite
- Alterazioni del sistema epatobiliare:
· in presenza di insufficienza epatica, possibile insorgenza di encefalopatia epatica (vedere "Controindicazioni"e "Avvertenze e speciali precauzioni d'impiego")
· molto rari: compromissione funzionalità epatica
- Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo:
· reazioni di ipersensibilità, principalmente dermatologiche (comuni: eruzioni maculopapulose; non comuni: porpora) nei soggetti predisposti alle manifestazioni allergiche ed asmatiche.
· possibile peggioramento di un preesistente lupus eritematoso acuto disseminato.
- Patologie dell'occhio:
effusione coroidale (frequenza non nota)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:
-ipokaliemia (vedere paragrafo 4.4), frequenza comune.
- Iponatriemia (vedere paragrafo 4.4), frequenza non comune
- Ipocloremia, frequenza rara
-Ipomagnesemia, frequenza rara
- molti rari: ipercalcemia

È stata riscontrata iponatremia con ipovolemia, responsabile della disidratazione e dell'ipotensione ortostatica. La perdita concomitante di ioni cloro può portare un'alcalosi metabolica secondaria compensatoria; l'entità di questo effetto è lieve e l'incidenza infrequente.
L'uricemia e la glicemia possono aumentare durante il trattamento: l'opportunità dell'uso di questi diuretici deve essere attentamente vagliata nei pazienti con gotta o diabete.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:
- Disfunzione erettile, frequenza non comune

Descrizione di reazioni avverse selezionate
Durante gli studi clinici di fase I e III che hanno confrontato indapamide 1,5 mg e 2,5 mg, l'analisi dei livelli di potassio plasmatico ha mostrato un effetto dose-dipendente dell'indapamide:
- Indapamide 1.5 mg: concentrazioni plasmatiche di potassio <3,4 mmol/l sono state osservate nel 10% dei pazienti e concentrazioni <3,2 mmol/l nel 4% dei pazienti dopo 4-6 settimane di trattamento. Dopo 12 settimane di trattamento, la riduzione media del potassio nel sangue era di 0,23 mmol/l.
- Indapamide 2.5 mg: concentrazioni plasmatiche di potassio <3,4 mmol/l sono state osservate nel 25% dei pazienti e concentrazioni <3,2 mmol/l nel 10% dei pazienti dopo 4-6 settimane di trattamento. Dopo 12

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

settimane di trattamento, la riduzione media del potassio nel sangue era di 0,41 mmol/l.

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

Sintomi di sovradosaggio da ACE-inibitore sono grave ipotensione, shock, stupore, bradicardia, disturbi elettrolitici ed insufficienza renale.
Sovradosaggi di indapamide fino a 40 mg non hanno mostrato tossicità.
I segni dell'intossicazione acuta da indapamide si manifestano soprattutto con turbe idroelettrolitiche (iponatremia, ipokaliemia). Manifestazioni cliniche includono nausea, vomito, ipotensione, crampi, capogiri, sonnolenza, stati confusionali, poliuria od oliguria fino ad una possibile anuria (per ipovolemia).
In caso di assunzione di una dose eccessiva, il paziente deve essere tenuto sotto stretta osservazione, preferibilmente in un reparto di terapia intensiva. Elettroliti e creatinina devono essere monitorati frequentemente. Le misure terapeutiche dipendono dalla natura e gravità dei sintomi. Squilibri elettrolitici richiedono correzione appropriata. Contromisure per prevenire l'assorbimento (lavanda gastrica, somministrazione di adsorbenti e sodio solfato) devono essere poste entro 30 minuti dall'introduzione e si deve accelerare l'eliminazione se l'ingestione è recente. Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere messo in posizione antideclive e deve essere somministrata rapidamente soluzione fisiologica salina. Eventualmente occorre prendere in considerazione il trattamento con angiotensina II. Bradicardia o eccessive reazioni vagali devono essere trattate con atropina. Se necessario ricorrere all'uso di un pace-maker. Gli ACE-inibitori possono essere rimossi dalla circolazione attraverso emodialisi. Evitare l'uso di membrane di poliacrilonitrile ad alto flusso.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprieta' farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina-ACE-inibitori e diuretici. Codice ATC: C09BA12
DINAPRES e' una nuova associazione di delapril, un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), e di indapamide, un antiipertensivo a lunga durata dotato anche di attivita' diuretica.
L'effetto antiipertensivo di delapril avviene per inibizione dell'enzima di conversione da angiotensina I ad angiotensina II; per effetto della lipofilia del composto l'inibizione avviene principalmente a livello della parete vasale.
Delapril diminuisce le resistenze periferiche ed aumenta l'eliminazione di sodio e acqua per blocco del sistema renina-

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

angiotensina-aldosterone. La diminuzione della pressione arteriosa non e' associata ad incremento compensatorio della frequenza cardiaca.
L'indapamide svolge la propria attivita' antiipertensiva attraverso un duplice meccanismo d'azione: riduzione delle resistenze periferiche per azione diretta sulla parete vasale ed effetto diuretico per inibizione del riassorbimento del sodio a livello dell'epitelio tubulare periferico. Rispetto ai diuretici tiazidici il rischio di deplezione potassica e' ridotto, ne' si sono osservati effetti negativi sul metabolismo lipidico e glucidico, anche nelle terapie a lungo termine. L'indapamide riduce l'iperreattivita' vasale dei pazienti ipertesi agendo direttamente sulle fibrocellule muscolari lisce mediante modificazione degli scambi ionici di transmembrana; riduce anche l'iperreattivita' vasale alla noradrenalina e all'angiotensina II.
Il sinergismo d'azione osservato con l'associazione delapril-indapamide si basa sulla complementarieta' degli effetti farmacologici.
L'effetto antiipertensivo dell'indapamide puo' essere contrastato dall'incremento dell'attivita' reninica plasmatica che aumenta la secrezione di angiotensina e aldosterone.
L'azione antiipertensiva dell'ACE-inibitore e' invece strettamente correlata con l'attivita' reninica plasmatica. L'associazione di delapril con indapamide crea le condizioni ottimali perche' l'ACE-inibitore possa inibire efficacemente il sistema renina-angiotensina-aldosterone e l'indapamide conservi interamente la propria attivita' antiipertensiva.
Un ulteriore sinergismo d'azione si riscontra nei confronti dell'angiotensina II, per inibizione della sintesi (delapril) e riduzione degli effetti vasocostrittori (indapamide).
Negli studi clinici con una sola somministrazione giornaliera dell'associazione a dosi dimezzate di ciascun componente si sono osservati effetti antiipertensivi rilevanti anche nei confronti di dosi standard dei singoli componenti, a riconferma del sinergismo delapril-indapamide.
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 iperkaliemia, 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

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 (iperkaliemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

5.2 Proprieta' farmacocinetiche

Gli studi farmacocinetici hanno dimostrato che delapril, dopo rapido assorbimento dal tratto gastrointestinale e' metabolizzato nelle forme attive delapril-diacido (MI), e 5-idrossi- delapril-diacido (MIII).
Il principale metabolita serico e' MI, seguito da MIII, mentre i livelli serici di MII, un metabolita ciclizzato inattivo, e di delapril immodificato sono ridotti. Il metabolita MI presenta, rispetto alle altre specie circolanti, i piu' elevati valori di concentrazione sanguigna con un tempo di picco pari a 1,3-1,6 hr.
L'assorbimento di delapril non viene influenzato dalla presenza di cibo nel tratto gastrointestinale.
Delapril e MI si legano alle proteine seriche umane in misura superiore al 95%.
Il prodotto e' eliminato per circa il 60% nelle urine delle 24 hr, prevalentemente sotto forma dei metaboliti MI e MIII e in minime quantita' come delapril immodificato e MII. L'escrezione fecale appare complementare a quella urinaria.
La somministrazione ripetuta non da' luogo a fenomeni di accumulo di delapril e dei metaboliti.
L'indapamide e' rapidamente e totalmente assorbita dal tratto gastrointestinale: il picco plasmatico massimo e' raggiunto nell'uomo entro la 2ª ora dopo somministrazione di una dose singola orale.
La percentuale di legame alle proteine plasmatiche e' del 76%; l'indapamide risulta ampiamente legata agli eritrociti.
L'indapamide e' estesamente metabolizzata; l'escrezione avviene prevalentemente per via urinaria (circa 70%) e in minor misura per via fecale.
La presenza di cibo non modifica la biodisponibilita' dell'indapamide.
La somministrazione concomitante di delapril e indapamide non ha evidenziato interferenze reciproche per quanto riguarda le caratteristiche farmacocinetiche dei singoli componenti.
La somministrazione ripetuta dei due principi attivi in associazione non ha dato luogo a fenomeni di accumulo dei singoli componenti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicita' acuta

DL_{50} (ratto e topo, os) >2500 mg/kg

DL_{50} (ratto, i.p.): 919 mg/kg

DL_{50} (topo, i.p.): 172 mg/kg

Tossicita' per somministrazioni ripetute

L'associazione delapril-indapamide ha dimostrato nelle prove di tossicita' cronica fino a 6 mesi nel ratto con dosi superiori a 15 volte la

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

massima dose terapeutica giornaliera fenomeni irritativi a carico delle mucose delle cavita' nasali, alterazioni degli elettroliti, dell'urea e della creatinina con riduzione dose-dipendente del potassio, sodio e cloro plasmatici. Sempre nel ratto e' stata evidenziata, limitatamente alle femmine trattate, aumentata incidenza di basofilia tubulare e nefrocalcinosi. In entrambi i sessi e' stato evidenziato ispessimento della zona glomerulare delle ghiandole surrenali. Casi sporadici di infiammazione ed ulcerazione gastrica e cecale sono stati evidenziati nelle dosi piu' elevate. Nel cane a dosi superiori a 125 volte la massima dose terapeutica giornaliera sono stati riscontrati vomito e feci molli, emesi, con modificazioni gastriche con foci emorragici e congestione e, in due animali, stomatite ulcerativa.
I fenomeni osservati non sono apparsi differenti da quelli descritti per i singoli componenti.

Studi sulla funzione riproduttiva
Delapril e indapamide sono privi di effetti tossici diretti sul ciclo riproduttivo.
La somministrazione concomitante dei due componenti non ha evidenziato effetti embrio-fetotossici nel coniglio e nel ratto.
Con dosi elevate si sono osservati principalmente ritardi di sviluppo ed idronefrosi.

Mutagenesi e cancerogenesi
Non e' stato osservato alcun effetto mutageno dell'associazione delapril-indapamide in un complesso di prove condotte in vitro e in vivo.
Non sono stati condotti studi di cancerogenesi con l'associazione, comunque gli studi sui singoli componenti hanno fornito costantemente risultati negativi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti
Lattosio monoidrato, Idrossipropilcellulosa basso sostituita, Idrossipropilcellulosa, Magnesio stearato, giallo tramonto (E 110) lacca di alluminio.

6.2 Incompatibilita'
Non pertinente.

6.3 Periodo di validità
3 anni.
Il periodo di validitá dopo prima apertura del flacone è 2 mesi.

Il periodo di validita' indicato si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Il prodotto va conservato alle normali condizioni ambientali.
Richiudere accuratamente il flacone dopo l'uso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Contenitore primario: flacone di vetro giallo, chiuso con capsula per chiusura di difficile apertura. Nella capsula e' incluso gel di silice come essiccante.
Confezione finale: astuccio in cartoncino stampato.
Astuccio di 28 compresse dosate a 30 mg di delapril e 1,25 mg di indapamide.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per evitare l'uso improprio da parte dei bambini che casualmente venissero a contatto con il prodotto, il confezionamento e' stato munito di una capsula ad apertura razionale e non istintiva. E' necessario quindi:
A) per aprire: premere e contemporaneamente girare
B) per chiudere: avvitare a fondo premendo.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Master Pharma s.r.l., Via G. Chiesi 1 – 43122 Parma - Italia

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISIONE IN COMMERCIO:

028967014

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE:

Data della prima autorizzazione: 25/07/94

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. **DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**:
DINAPRES 30 mg + 2,5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Una compressa contiene:
Principi attivi: delapril 30 mg; indapamide 2,5 mg.

Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Compresse
Compressa bianca con linea di frattura.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche
Trattamento dell'ipertensione essenziale. Dinapres è indicato in pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata dal Delapril o dall'Indapamide da soli.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
È raccomandato un progressivo aggiustamento individuale della dose con i componenti. Se clinicamente appropriato, si può prendere in considerazione un passaggio diretto dalla monoterapia a Dinapres.
La posologia usuale e' di una compressa di DINAPRES 30 mg + 1,25 mg al giorno da somministrarsi preferibilmente al mattino; poiché l'assorbimento dei componenti non è influenzato dal cibo, l'associazione fissa puó essere assunta prima, durante e dopo i pasti.
La maggioranza dei pazienti con ipertensione arteriosa da lieve a moderata ottiene un adeguato controllo pressorio con tale posologia.
Qualora dopo 2-4 settimane l'effetto antiipertensivo fosse insufficiente, e' consigliabile incrementare la posologia somministrando una compressa di DINAPRES 30 mg + 2,5 mg al giorno. Una compressa di Dinapres 30mg + 2,5mg puo' essere indicata anche all'inizio della terapia nei pazienti con ipertensione moderata (PAD >105 mmHg).
Una volta stabilizzati i valori pressori, un soddisfacente controllo pressorio puo' essere mantenuto con la posologia standard.
In pazienti con ipertensione "borderline" (PAD=90-95 mmHg), puo' essere proposta l'assunzione di mezza compressa di DINAPRES 30 mg + 2,5 mg.
In pazienti gia' in trattamento con diuretici, e' importante sospendere il diuretico qualche giorno prima di somministrare DINAPRES.
Insufficienza renale: poiche' in presenza di insufficienza renale si verifica ridotta escrezione di delapril, sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti con livelli serici di creatinina >3 mg/dl; si consiglia di raggiungere il dosaggio appropriato partendo da dosi

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

adeguatamente ridotte, ad es. mezza compressa di DINAPRES 30 mg + 2,5 mg.

Pazienti anziani: nei pazienti anziani, in considerazione della fisiologica compromissione della funzionalita' renale, e' consigliabile non superare la posologia standard di 1 compressa DINAPRES 30 mg + 1,25 mg.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilita' al delapril, all'indapamide, ad altri ACE-inibitori, ad altri derivati sulfamidici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Grave insufficienza epatica e renale, anuria, encefalopatia epatica. Stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi unilaterale dell'arteria renale in pazienti con rene singolo. Accidenti cerebro-vascolari recenti. Feocromocitoma e sindrome di Conn. Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6). Precedenti di edema angioneurotico associato a trattamento con ACE-inibitori. Angioedema ereditario/idiopatico. Ipokaliemia e iposodiemia refrattaria.

L'uso concomitante di DINAPRES 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 m^2) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan.

Cilazapril non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

DELAPRIL

- Angioedema: angioedema del viso, delle estremità, delle labbra, delle membrane mucose, della lingua, della glottide e/o della laringe può verificarsi in pazienti trattati con ACE–inibitori, specialmente durante le prime settimane di trattamento. In rari casi l'insorgenza di angioedema grave può verificarsi dopo trattamento a lungo termine con un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina.

In tali casi il trattamento deve essere prontamente sospeso e sostituito con farmaci appartenenti ad un'altra classe farmacologica.

L'angioedema con interessamento di lingua, glottide e laringe può essere fatale. Attuare immediatamente una terapia di emergenza, incluso, ma non necessariamente limitata a: somministrazione di 0.3 – 0.5 ml di adrenalina in soluzione 1:1000 per via sottocutanea oppure somministrazione e.v. lenta di 1mg/ml di adrenalina (da diluire secondo istruzioni), monitorando ECG e pressione arteriosa. Il paziente deve essere ospedalizzato e sottoposto ad osservazione per almeno 12-24 ore e dimesso solo dopo completa risoluzione dei sintomi.

- Tosse: durante il trattamento con ACE-inibitori può comparire tosse secca, non produttiva, che scompare con la sospensione della terapia.
- Ipotensione: come per gli altri ACE-inibitori, una risposta ipotensiva marcata si puo' a volte verificare nel trattamento con delapril specialmente in alcune categorie di pazienti a rischio, quali quelli con scompenso cardiaco congestizio, ipertensione renovascolare, dialisi renale, intensa deplezione salina e/o idrica di qualsiasi eziologia (ad es. intensa terapia diuretica). In caso di ipotensione e' opportuno porre il

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023

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

paziente in posizione supina e, se necessario, somministrare per infusione endovenosa una normale soluzione salina. In questi pazienti, prima di iniziare la terapia con il prodotto, e' prudente sospendere la terapia diuretica oppure provvedere ad un adeguato trattamento di reidratazione.
La terapia deve essere iniziata sotto stretto controllo medico e a dosi ridotte in pazienti con cardiopatia ischemica o affezioni cerebrovascolari, in cui un'eccessiva caduta pressoria potrebbe determinare infarto miocardico o apoplessia.
- Pazienti con insufficienza renale: in individui particolarmente predisposti, si possono verificare variazioni della funzionalità renale a causa della inibizione del sistema renina – angiotensina – aldosterone.
Pertanto gli ACE–inibitori dovrebbero essere usati con cautela in pazienti con insufficienza renale, i quali potrebbero richiedere un dosaggio ridotto o somministrazioni meno frequenti.
Uno stretto monitoraggio della funzionalità renale dovrebbe essere effettuato durante la terapia, come appropriato in presenza di insufficienza renale.
L'insufficienza renale è stata associata al trattamento con ACE–inibitori, specialmente in pazienti con scompenso cardiaco severo o malattie renali, inclusa la stenosi dell'arteria renale.
In alcuni pazienti con apparente assenza di malattia renale ed in concomitante trattamento diuretico, si sono verificati aumenti dell'azotemia e della creatininemia.
La riduzione del dosaggio dell'ACE–inibitore e/o la sospensione del diuretico possono rendersi necessarie.
Si raccomanda il monitoraggio della funzionalità renale durante le prime settimane di terapia.
- Pazienti con ipertensione renovascolare: quando i pazienti con ipertensione renovascolare e preesistente stenosi bilaterale dell'arteria renale, o stenosi dell'arteria renale in pazienti con un solo rene sono trattati con ACE-inibitori, il rischio di sviluppare ipotensione severa e insufficienza renale aumenta.
Il trattamento con diuretici può rappresentare un ulteriore fattore di rischio.
Una perdita di funzionalità renale si può verificare anche in pazienti con stenosi unilaterale dell'arteria renale, pur senza importanti variazioni della creatininemia. In questi pazienti il trattamento dovrebbe essere iniziato in ospedale sotto stretto controllo medico, con basse dosi e attenta titolazione del dosaggio.
Il trattamento con diuretici dovrebbe essere sospeso e la funzionalità renale monitorata durante le prime settimane di terapia.
In pazienti trattati con ACE-inibitori sono state osservate reazioni anafilattoidi (come gonfiore al viso, arrossamento, ipotensione e dispnea) in corso di emodialisi con membrane ad alto flusso di poliacrilonitrile (AN69). Pertanto in questi casi è necessario usare un antiipertensivo di diversa classe o usare un'altra membrana dialitica.
- Funzionalita' epatica: poiche' in parte il delapril viene trasformato nelle forme attive a livello epatico, nei soggetti con insufficienza epatica lieve – moderata tale conversione puo' essere rallentata. In tali occasioni e' consigliabile osservare la risposta del paziente in funzione della dose adottata.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- 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.

I pazienti a rischio di manifestare iperkaliemia includono quelli con insufficienza renale, diabete mellito, ipoaldosteronismo, funzione renale compromessa e/o pazienti che assumonointegratori di potassio (inclusi sostituti del sale), diuretici risparmiatori del potassio ; o altre sostanze attive associate ad aumenti nei livelli sierici di potassio (ad es., trimetoprim o cotrimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametoxazolo e soprattutto antagonisti dell'aldosterone o bloccanti del recettore dell'angiotensina). I diuretici risparmiatori di 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).

- Chirurgia/Anestesia: gli ACE-inibitori possono causare ipotensione o shock ipotensivo in pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore, o durante anestesia, attraverso il potenziamento di altri fattori ipotensiogeni.
Qualora non fosse possibile sospendere l'ACE-inibitore, occorre controllare attentamente la volemia.
- Stenosi aortica/cardiomiopatia ipertrofica: gli ACE-inibitori debbono essere usati con prudenza in pazienti con ostacolato flusso d'uscita del ventricolo sinistro.
- Neutropenia/Agranulocitosi: il rischio di neutropenia con un ACE-inibitore sembra essere tipo- e dose – correlato e dipendente, inoltre, dallo stato clinico del paziente. Viene osservata raramente in pazienti che non presentano complicazioni ma puó insorgere in pazienti con compromissione renale di ogni grado specialmente in associazione con collagenopatie vascolari (ad es. lupus eritematoso sistemico, sclerodermia) e terapia con farmaci immunosoppressivi. È reversibile con la sospensione dell'ACE-inibitore.
- Pediatria: il prodotto non va usato in eta' pediatrica, poiche' finora non vi sono sufficienti esperienze in merito.
- Anziani: alcuni pazienti anziani possono essere piú responsivi rispetto ai giovani alla somministrazione di un ACE-inibitore; la somministrazione di basse dosi iniziali e la valutazione della funzione renale sono raccomandabili all'inizio del trattamento.
- Ipersensibilità: reazioni di ipersensibilita' possono verificarsi in pazienti con anamnesi positiva per allergia o asma bronchiale.
- Reazioni anafilattiche durante desensibilizzazione da punture di insetti: raramente i pazienti che ricevono ACE-inibitori hanno riportato reazioni anafilattoidi pericolose per la vita. Queste reazioni sono evitate sospendendo temporaneamente la terapia con ACE-inibitore prima di ogni desensibilizzazione.
- Reazioni anafilattoidi durante LDL aferesi: in pazienti trattati con ACE-inibitore sottoposti a LDL aferesi con destrano solfato possono raramente verificarsi reazioni anafilattoidi pericolose per la vita. Queste reazioni sono evitate sospendendo temporaneamente la terapia con ACE-inibitore prima di ogni aferesi.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- Proteinuria: proteinuria puó verificarsi specialmente in pazienti con preesistenti alterazioni della funzione renale o a seguito di dosi relativamente elevate di ACE-inibitori.
- Iperaldosteronismo primario: la somministrazione di farmaci che agiscono attraverso l'inibizione del sistema renina-angiotensina non è raccomandata nei pazienti con iperaldosteronismo primario.
- Trapianto renale: non ci sono esperienze relative alla somministrazione di delapril in pazienti sottoposti a recente trapianto renale
- 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 anti-ipertensivi 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).

Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS):
Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperkaliemia 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.

- Ipersensibilità/Angioedema:

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 cilazapril. Il trattamento con cilazapril non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

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

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

INDAPAMIDE
In caso di funzionalità epatica compromessa, i diuretici tiazidici possono causare una encefalopatia epatica. In questo caso, la somministrazione del diuretico deve essere immediatamente interrotta.
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.
Qualsiasi terapia diuretica puó provocare una iponatremia con conseguenze gravi. Poiché questo squilibrio elettrolitico può inizialmente essere asintomatico, è essenziale un regolare controllo della natremia ed ancora più frequentemente nei soggetti anziani e nei pazienti cirrotici (v. “Effetti indesiderati” e “Sovradosaggio”).
La deplezione del potassio con ipokaliemia (<3,4 mmol/l) rappresenta il rischio maggiore dei diuretici tiazidici, specialmente nella popolazione a rischio, quali i soggetti anziani, denutriti e/o polimedicati, pazienti cirrotici con edema e ascite, pazienti con malattie coronariche e insufficienza cardiaca. Infatti, in tali casi, l’ipokaliemia aumenta la tossicità cardiaca dei digitalici e il rischio di aritmie.
Sono a rischio anche i soggetti che presentano un tratto QT lungo, sia di origine congenita che iatrogena, poiché in tali pazienti l’ipokaliemia, come la bradicardia, è un fattore che predispone l’insorgenza di gravi aritmie, in particolare le “torsioni di punta”, potenzialmente fatali.
In tutti questi casi sono necessari controlli frequenti della kaliemia, effettuando il primo controllo del potassio plasmatico durante la prima settimana dall’inizio del trattamento. L’accertamento di una ipokaliemia richiede la correzione della stessa. L'ipokaliemia riscontrata in associazione con una bassa concentrazione sierica di magnesio può essere refrattaria al trattamento a meno che non venga corretto il magnesio sierico.

I diuretici tiazidici possono ridurre l’escrezione urinaria di calcio e causare un lieve e transitorio aumento della calcemia. Una ipercalcemia franca può essere dovuta ad un precedente iperparatiroidismo non riconosciuto.
Il trattamento deve essere interrotto prima dell’esecuzione delle indagini diagnostiche.
La glicemia deve essere controllata regolarmente nei pazienti diabetici soprattutto in presenza di ipokaliemia.
La tendenza agli attacchi di gotta può risultare aumentata nei pazienti iperuricemici.

Magnesio plasmatico:
I diuretici tiazidici e affini, inclusa indapamide, possono aumentare l'escrezione urinaria di magnesio, che può provocare ipomagnesemia (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

- Funzionalità renale e diuretici: i diuretici tiazidici sono pienamente efficaci solo quando la funzionalità renale è normale o poco compromessa (creatininemia sotto il livello di 25 mg/l, ossia 220 µmol/l nell’adulto). Nel soggetto anziano, la creatinina deve essere aggiustata in funzione dell’età, del peso e del sesso.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L’ipovolemia, secondaria alla perdita di acqua e sodio indotta dal diuretico all’inizio della terapia, è associata ad una riduzione della filtrazione glomerulare. Ciò può portare ad un incremento dell’urea e della creatinina plasmatiche. Questa transitoria insufficienza renale funzionale è senza conseguenze nel soggetto con funzione renale normale, ma può aggravare una insufficienza renale preesistente.

- Atleti

Si richiama l’attenzione degli atleti sul fatto che questo farmaco contiene un principio attivo che può dare una reazione positiva ai test anti-doping.

- Ipersensibilità/Angioedema:

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 cilazapril.

Il trattamento con cilazapril non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall’ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

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

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 comprendono diminuzione dell’acuità visiva a insorgenza acuta o dolore oculare e in genere si manifestano entro ore fino a settimane dall’inizio della somministrazione del farmaco. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare a perdita permanente della vista.
Il trattamento primario consiste nel sospendere la somministrazione del farmaco il prima possibile. Se la pressione intraoculare rimane incontrollata può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico. Un'anamnesi di allergia alle sulfonamidi o alle penicilline può considerarsi fattore di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

DELAPRIL

Associazioni sconsigliate

- Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio: il trattamento con delapril può ridurre la perdita di potassio causata dai diuretici tiazidici.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Sebbene il potassio sierico si mantenga generalmente nei limiti della norma, in alcuni pazienti trattati con cilazapril si può sviluppare iperkaliemia.

I diuretici risparmiatori di 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 cilazapril 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 cilazapril con i medicinali 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.

Associazioni che richiedono precauzioni d'uso

- Diuretici: nei pazienti in trattamento con diuretici e specialmente in quelli con deplezione salina e/o ipovolemia, si può verificare una eccessiva riduzione della pressione arteriosa dopo l'inizio della terapia con ACE-inibitori. La possibilità di effetti ipotensivi può essere ridotta con la sospensione della terapia diuretica, aumentando l'assunzione di liquidi o di sali ed iniziando la terapia a dosi più basse di ACE-inibitore. Effettuare gli ulteriori aumenti posologici con cautela.
- Litio: nei pazienti in trattamento contemporaneo con ACE-inibitori e litio sono stati descritti aumenti dei livelli ematici di litio e sintomi di intossicazione da litio. Pertanto, la contemporanea somministrazione dei due farmaci dovrebbe essere fatta con cautela ed i livelli ematici di litio controllati frequentemente. La contemporanea somministrazione di un diuretico può accrescere la tossicità del litio.
- Anestetici: gli ACE-inibitori possono potenziare gli effetti ipotensivi di alcuni anestetici.
- Narcotici/Antipsicotici: si può verificare una ipotensione ortostatica
- Agenti antiipertensivi: l'effetto ipotensivo degli ACE-inibitori può essere incrementato.
- Allopurinolo, citostatici o farmaci immuno soppressivi, corticosteroidi sistemici o procainamide: si può avere un aumento del rischio di leucopenia nei casi di uso concomitante di ACE-inibitori.

Associazioni da tenere in considerazione

- Co-somministrazione con FANS: quando ACE inibitori sono somministrati simultaneamente con farmaci anti-infiammatori non steroidei (per es. inibitori selettivi della Cox 2, acido acetil salicilico a partire da 325 mg/die e FANS non selettivi), si può verificare un'attenuazione dell'effetto anti-ipertensivo.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023

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

L’uso concomitante di ACE inibitori e FANS può portare ad un aumentato rischio di peggioramento della funzione renale che comprende possibile insufficienza renale acuta ed aumento dei livelli del potassio sierico specialmente in pazienti con pre-esistente compromessa funzione renale. La combinazione deve essere somministrata con cautela specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale all’inizio della terapia concomitante.

- Antiacidi: riducono la biodisponibilità degli ACE-inibitori.
- Simpaticomimetici: possono ridurre gli effetti antiipertensivi degli ACE-inibitori. Occorre effettuare attenti controlli per verificare che siano ottenuti gli effetti desiderati.
- Alcool: potenzia l’effetto ipotensivo.

La somministrazione contemporanea di ACE-inibitori e farmaci antidiabetici (ipoglicemizzanti orali o insulina) può causare un aumento dell’effetto ipoglicemizzante di questi ultimi, con maggiore rischio di ipoglicemia, soprattutto durante le prime settimane di trattamento combinato ed in pazienti con funzionalità renale compromessa.

ACE-inibitori, bloccanti del recettore dell’angiotensina II o aliskiren: 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, iperkaliemia 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).
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).

- Cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo)

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

INDAPAMIDE

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Associazioni sconsigliate

- Litio: in corso di terapia diuretica, come con una dieta iposodica, si riscontra un aumento del litio plasmatico. Se l'uso di diuretici si rende comunque necessario, è richiesto un attento monitoraggio del litio del plasma ed un adattamento della dose.

Associazioni che richiedono precauzioni d'uso

- Farmaci che causano "torsioni di punta": antiaritmici del gruppo Ia (chinidina, idrochinidina, disopiramide); antiaritmici del gruppo III (amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide); antipsicotici: fenotiazine (clorpromazina, ciamemazina, levopromazina, tioridazina, trifluoperazina); benzamidi (amisulpride, sulpride, sultopride, tiapride), butirrofenoni (dropelidolo, aloperidolo); altri: bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina i.v., alofantrina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacina, moxifloxacina, vincamina i.v.: aumento del rischio di aritmia ventricolare, in particolare "torsioni di punta" (l'ipokaliemia è un fattore predisponente).

È richiesto il controllo della kaliemia ed una eventuale ipokaliemia richiede la correzione della stessa prima di introdurre la terapia concomitante. Occorre monitorare segni e sintomi, ECG ed elettroliti plasmatici. In presenza di ipokaliemia non impiegare farmaci che presentino il rischio di provocare "torsioni di punta".

- FANS sistemici (incluso COX-2 inibitori), salicilati ad alte dosi ($\geq$ 3g/die): è possibile la riduzione dell'effetto antiipertensivo dell'indapamide. Esiste il rischio di insufficienza renale acuta nel paziente disidratato (diminuzione della filtrazione glomerulare). Si raccomanda pertanto di idratare il paziente e di controllare la funzionalità renale all'inizio della terapia.
- Inibitori dell'enzima di conversione (ACE-inibitori) – Esiste rischio di improvvisa ipotensione e/o di insufficienza renale acuta quando il trattamento con un ACE-inibitore viene iniziato in presenza di una preesistente deplezione di sodio (in particolare nei soggetti con stenosi dell'arteria renale). Nell'ipertensione arteriosa, quando un precedente trattamento diuretico può aver causato una deplezione di sodio è necessario:
    - o interrompere il diuretico 3 giorni prima dell'inizio della terapia con l'ACE-inibitore e se necessario reintrodurre un diuretico ipokaliemizzante
    - o somministrare dosi iniziali ridotte di ACE-inibitore aumentandole soltanto gradualmente.

Nell'insufficienza cardiaca congestizia, iniziare con una dose di ACE-inibitore molto bassa, possibilmente dopo una riduzione della dose del diuretico ipokaliemizzante associato.

In tutti i casi, monitorare la funzionalità renale (creatinina plasmatica) durante le prime settimane di trattamento con un ACE-inibitore.

- Metformina: in presenza di insufficienza renale funzionale correlata ai diuretici e più particolarmente ai diuretici dell'ansa, esiste un aumentato rischio di acidosi lattica indotta dalla metformina.

Non usare metformina quando la creatinina plasmatica oltrepassa 15 mg/litro (135 micromoli/litro) nell'uomo e 12 mg/litro (110 micromoli/litro) nella donna.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023

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

- Mezzi di contrasto iodati: in presenza di disidratazione provocata da diuretici, c'e un aumentato rischio di insufficienza renale acuta, in particolare quando vengono usate dosi elevate di mezzi di contrasto iodati.
Reidratare il paziente prima della somministrazione del composto iodato.
- Antidepressivi tipo imipramina (triciclici), neurolettici: questo tipo di associazione può causare un effetto antiipertensivo e aumentato rischio di ipotensione ortostatica (effetto additivo).
- Sali di calcio: rischio di ipercalcemia da ridotta eliminazione urinaria di calcio.
- Ciclosporina – Tacrolimus: questo tipo di associazione determina rischio di aumentata creatininemia senza alcuna modificazione dei livelli di ciclosporina circolante, anche in assenza di deplezione idrosodica.
- Corticosteroidi, tetracosactide (sistemici): diminuito effetto antiipertensivo (ritenzione idrosodica dovuta ai corticosteroidi).

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).

- Cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo)

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

Preparazioni con digitalici:
La riduzione dei livelli di potassio e/o di magnesio predispone agli effetti tossici dei digitalici. È necessario il controllo dei livelli di potassio, magnesio e dell'ECG e, se necessario, riconsiderare il trattamento.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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 ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).
L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio.
Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti anti-ipertensivi 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.
È noto che nella donna l'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).
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).

Allattamento
Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di DINAPRES durante l'allattamento, DINAPRES non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o prematuri.

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

Nella guida di autoveicoli e nell'uso di macchinari è da tenere presente che possono verificarsi occasionalmente vertigini o stanchezza o altre reazioni alla riduzione della pressione arteriosa, che potrebbero compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti collaterali conseguenti alla terapia con Dinapres comprendono piu' frequentemente capogiri o vertigini, cefalea, astenia, tosse, epigastralgia, vomito, eruzioni cutanee, prurito. Sono stati osservati sporadicamente aumento di CPK e LDH.
Le seguenti reazioni avverse sono state associate con ACE-inibitori:
- Disturbi del sistema immunitario: angioedema con frequenza non nota.
- Sistema cardiovascolare: ipotensione severa, all'inizio del trattamento ed in occasione di incremento posologico. Ciò si può verificare specialmente nei pazienti a rischio (vedere "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso"). Possono verificarsi sintomi quali capogiri, debolezza, disturbi della vista, raramente con perdita di coscienza (sincopi).
Casi singoli di tachicardia, palpitazioni, aritmie, angina pectoris, infarto miocardico, attacchi ischemici transitori ed emorragie cerebrali sono stati riportati per gli ACE-inibitori in associazione ad ipotensione.
- Apparato urinario: può manifestarsi o può peggiorare l'insufficienza renale; è stata osservata insufficienza renale acuta (vedere "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego"). Danno renale acuto con frequenza non nota.
- Apparato respiratorio: é stato documentato che gli ACE-inibitori possono indurre la tosse in un numero significativo di pazienti. Le seguenti reazioni avverse sono state raramente riportate con l'uso di

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

ACE-inibitori: dispnea, sinusite, rinite, glossite, bronchite e broncospasmo. In casi isolati, l'edema angioneurotico ha causato una ostruzione respiratoria fatale, interessando le vie respiratorie superiori.
- Apparato gastrointestinale: occasionalmente si possono verificare nausea, dolori addominali, indigestione, vomito, diarrea, costipazione, secchezza delle fauci; disgeusia/ageusia con frequenza non nota. Sono stati riportati con l'uso di ACE-inibitori casi individuali di ittero colestatico, epatite, pancreatite e ileo.
- Cute ed annessi: occasionalmente si possono verificare reazioni allergiche e di ipersensibilità quali rash, prurito, orticaria, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, efflorescenze similpsoriasiche e alopecia. Ciò si può accompagnare a febbre, mialgia, artralgia, eosinofilia e/o aumenti del titolo ANA. Gli ACE-inibitori sono stati associati all'insorgenza di edema angioneurotico in un ristretto sottogruppo di pazienti con interessamento del viso e dei tessuti.
- Sistema nervoso: occasionalmente cefalea, capogiri; raramente stanchezza, depressione, disturbi del sonno, parestesie, impotenza, disturbi dell'equilibrio, confusione, tinnito, vista offuscata, disturbi del gusto; con frequenza non nota perdita di coscienza/sincope.
- Parametri di laboratorio: possono verificarsi aumenti della creatininemia e dell'urea plasmatica, reversibili con l'interruzione della terapia, soprattutto in presenza di insufficienza renale, grave insufficienza cardiaca ed ipertensione renovascolare. In alcuni pazienti sono stati riportati diminuzione dell'emoglobina, dell'ematocrito, delle piastrine e della conta dei globuli bianchi ed in casi individuali agranulocitosi e pancitopenia. Inoltre sono stati segnalati aumenti dei livelli sierici della bilirubina e degli enzimi epatici. Sono stati riportati casi individuali di anemia emolitica in pazienti con deficienza congenita di glucosio-6-fosfato deidrogenasi.
Poiché il trattamento con ACE-inibitori fa diminuire la secrezione di aldosterone, può verificarsi durante la terapia un aumento della kaliemia. Pertanto, va evitato l'impiego contemporaneo di diuretici risparmiatori di potassio (quali ad esempio, spironolattone, amiloride e triamterene) o la somministrazione supplementare di potassio (vedere "Interazioni"). Iperkaliemia con frequenza non nota.

I diuretici affini ai tiazidici, fra cui l'indapamide, possono provocare i seguenti eventi avversi:

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono ipokaliemia, reazioni di ipersensibilità, prevalentemente dermatologiche, in soggetti con una predisposizione a reazioni allergiche ed asmatiche e a eruzioni maculo-papulose.

- Alterazioni del sangue e del sistema linfatico:

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

· molto rare: trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosi, anemia aplastica, anemia emolitica.
- Alterazioni del sistema nervoso:
· rare: capogiri, astenia, cefalea, parestesia
- Alterazioni cardiache:
· molto rare: aritmia, ipotensione
- Alterazioni dell'apparato gastrointestinale:
· rare: nausea, stipsi, secchezza delle fauci
· molto rare: pancreatite
- Alterazioni del sistema epatobiliare:
· in presenza di insufficienza epatica, possibile insorgenza di encefalopatia epatica (vede- re "Controindicazioni" e "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego")
· molto rari: compromissione funzionalità epatica
- Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo:
· reazioni di ipersensibilità, principalmente dermatologiche (comuni: eruzioni maculopapulose; non comuni: porpora) nei soggetti predisposti alle manifestazioni allergiche ed
asmatiche.
· possibile peggioramento di un preesistente lupus eritematoso acuto disseminato.
- Patologie dell'occhio:
. effusione coroidale (frequenza non nota)

- Disturbi del metabolismo e della nutrizione:
-ipokaliemia (vedere paragrafo 4.4) frequenza comune.
- Iponatriemia (vedere paragrafo 4.4), frequenza non comune
- Ipocloremia, frequenza rara
-Ipomagnesemia, frequenza rara
- molto rari: ipercalcemia

È stata riscontrata iponatremia con ipovolemia, responsabile della disidratazione e dell'ipotensione ortostatica. La perdita concomitante di ioni cloro può portare un'alcalosi metabolica secondaria compensatoria; l'entità di questo effetto è lieve e l'incidenza infrequente.
L'uricemia e la glicemia possono aumentare durante il trattamento: l'opportunità dell'uso di questi diuretici deve essere attentamente vagliata nei pazienti con gotta o diabete
- Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:
Disfunzione erettile, frequenza non comune

Descrizione di reazioni avverse selezionate
Durante gli studi clinici di fase I e III che hanno confrontato indapamide 1,5 mg e 2,5 mg, l'analisi dei livelli di potassio plasmatico ha mostrato un effetto dose-dipendente dell'indapamide:
- Indapamide 1.5 mg: concentrazioni plasmatiche di potassio <3,4 mmol/l sono state osservate nel 10% dei pazienti e concentrazioni <3,2 mmol/l nel 4% dei pazienti dopo 4-6 settimane di trattamento. Dopo 12 settimane di trattamento, la riduzione media del potassio nel sangue era di 0,23 mmol/l.
- Indapamide 2.5 mg: concentrazioni plasmatiche di potassio <3,4 mmol/l sono state osservate nel 25% dei pazienti e concentrazioni <3,2

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

mmol/l nel 10% dei pazienti dopo 4-6 settimane di trattamento. Dopo 12 settimane di trattamento, la riduzione media del potassio nel sangue era di 0,41 mmol/l.

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'indirizzhttps://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi di sovradosaggio da ACE-inibitore sono grave ipotensione, shock, stupore, bradicardia, disturbi elettrolitici ed insufficienza renale.
Sovradosaggi di indapamide fino a 40 mg non hanno mostrato tossicità.
I segni dell'intossicazione acuta da indapamide si manifestano soprattutto con turbe idroelettrolitiche (iponatremia, ipokaliemia). Manifestazioni cliniche includono nausea, vomito, ipotensione, crampi, capogiri, sonnolenza, stati confusionali, poliuria od oliguria fino ad una possibile anuria (per ipovolemia).
In caso di assunzione di una dose eccessiva, il paziente deve essere tenuto sotto stretta osservazione, preferibilmente in un reparto di terapia intensiva. Elettroliti e creatinina devono essere monitorati frequentemente. Le misure terapeutiche dipendono dalla natura e gravità dei sintomi. Squilibri elettrolitici richiedono correzione appropriata. Contromisure per prevenire l'assorbimento (lavanda gastrica, somministrazione di adsorbenti e sodio solfato) devono essere poste entro 30 minuti dall'introduzione e si deve accelerare l'eliminazione se l'ingestione è recente. Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere messo in posizione antideclive e deve essere somministrata rapidamente soluzione fisiologica salina. Eventualmente occorre prendere in considerazione il trattamento con angiotensina II. Bradicardia o eccessive reazioni vagali devono essere trattate con atropina. Se necessario ricorrere all'uso di un pace-maker. Gli ACE-inibitori possono essere rimossi dalla circolazione attraverso emodialisi. Evitare l'uso di membrane di poliacrilonitrile ad alto flusso.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprieta' farmacodinamiche

DINAPRES e' una nuova associazione di delapril, un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), e di indapamide, un antiipertensivo a lunga durata dotato anche di attivita' diuretica.
L'effetto antiipertensivo di delapril avviene per inibizione dell'enzima di conversione da angiotensina I ad angiotensina II; per effetto della lipofilia del composto l'inibizione avviene principalmente a livello della parete vasale.
Delapril diminuisce le resistenze periferiche ed aumenta l'eliminazione di sodio e acqua per blocco del sistema renina-

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

angiotensina-aldosterone. La diminuzione della pressione arteriosa non e' associata ad incremento compensatorio della frequenza cardiaca.
L'indapamide svolge la propria attivita' antiipertensiva attraverso un duplice meccanismo d'azione: riduzione delle resistenze periferiche per azione diretta sulla parete vasale ed effetto diuretico per inibizione del riassorbimento del sodio a livello dell'epitelio tubulare periferico. Rispetto ai diuretici tiazidici il rischio di deplezione potassica e' ridotto, ne' si sono osservati effetti negativi sul metabolismo lipidico e glucidico, anche nelle terapie a lungo termine. L'indapamide riduce l'iperreattivita' vasale dei pazienti ipertesi agendo direttamente sulle fibrocellule muscolari lisce mediante modificazione degli scambi ionici di transmembrana; riduce anche l'iperreattivita' vasale alla noradrenalina e all'angiotensina II.
Il sinergismo d'azione osservato con l'associazione delapril-indapamide si basa sulla complementarieta' degli effetti farmacologici.
L'effetto antiipertensivo dell'indapamide puo' essere contrastato dall'incremento dell'attivita' reninica plasmatica che aumenta la secrezione di angiotensina e aldosterone.
L'azione antiipertensiva dell'ACE-inibitore e' invece strettamente correlata con l'attivita' reninica plasmatica. L'associazione di delapril con indapamide crea le condizioni ottimali perche' l'ACE-inibitore possa inibire efficacemente il sistema renina-angiotensina-aldosterone e l'indapamide conservi interamente la propria attivita' antiipertensiva.
Un ulteriore sinergismo d'azione si riscontra nei confronti dell'angiotensina II, per inibizione della sintesi (delapril) e riduzione degli effetti vasocostrittori (indapamide).
Negli studi clinici con una sola somministrazione giornaliera dell'associazione a dosi dimezzate di ciascun componente si sono osservati effetti antiipertensivi rilevanti anche nei confronti di dosi standard dei singoli componenti, a riconferma del sinergismo delapril-indapamide.
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 iperkaliemia, 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-

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 (iperkaliemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

5.2 Proprieta' farmacocinetiche

Categoria farmacoterapeutica: Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina-ACE-inibitori e diuretici. Codice ATC: C09BA12.
Gli studi farmacocinetici hanno dimostrato che delapril, dopo rapido assorbimento dal tratto gastrointestinale e' metabolizzato nelle forme attive delapril-diacido (MI), e 5-idrossi- delapril-diacido (MIII).
Il principale metabolita serico e' MI, seguito da MIII, mentre i livelli serici di MII, un metabolita ciclizzato inattivo, e di delapril immodificato sono ridotti. Il metabolita MI presenta, rispetto alle altre specie circolanti, i piu' elevati valori di concentrazione sanguigna con un tempo di picco pari a 1,3-1,6 hr.
L'assorbimento di delapril non viene influenzato dalla presenza di cibo nel tratto gastrointestinale.
Delapril e MI si legano alle proteine seriche umane in misura superiore al 95%.
Il prodotto e' eliminato per circa il 60% nelle urine delle 24 hr, prevalentemente sotto forma dei metaboliti MI e MIII e in minime quantita' come delapril immodificato e MII. L'escrezione fecale appare complementare a quella urinaria.
La somministrazione ripetuta non da' luogo a fenomeni di accumulo di delapril e dei metaboliti.
L'indapamide e' rapidamente e totalmente assorbita dal tratto gastrointestinale: il picco plasmatico massimo e' raggiunto nell'uomo entro la 2ª ora dopo somministrazione di una dose singola orale.
La percentuale di legame alle proteine plasmatiche e' del 76%; l'indapamide risulta ampiamente legata agli eritrociti.
L'indapamide e' estesamente metabolizzata; l'escrezione avviene prevalentemente per via urinaria (circa 70%) e in minor misura per via fecale.
La presenza di cibo non modifica la biodisponibilita' dell'indapamide.
La somministrazione concomitante di delapril e indapamide non ha evidenziato interferenze reciproche per quanto riguarda le caratteristiche farmacocinetiche dei singoli componenti.
La somministrazione ripetuta dei due principi attivi in associazione non ha dato luogo a fenomeni di accumulo dei singoli componenti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicita' acuta

DL_{50} (ratto e topo, os) >2500 mg/kg

DL_{50} (ratto, i.p.): 919 mg/kg

DL_{50} (topo, i.p.): 172 mg/kg

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Tossicita' per somministrazioni ripetute
L'associazione delapril-indapamide ha dimostrato nelle prove di tossicita' cronica fino a 6 mesi nel ratto con dosi superiori a 15 volte la massima dose terapeutica giornaliera fenomeni irritativi a carico delle mucose delle cavita' nasali, alterazioni degli elettroliti, dell'urea e della creatinina con riduzione dose-dipendente del potassio, sodio e cloro plasmatici. Sempre nel ratto e' stata evidenziata, limitatamente alle femmine trattate, aumentata incidenza di basofilia tubulare e nefrocalcinosi. In entrambi i sessi e' stato evidenziato ispessimento della zona glomerulare delle ghiandole surrenali. Casi sporadici di infiammazione ed ulcerazione gastrica e cecale sono stati evidenziati nelle dosi piu' elevate. Nel cane a dosi superiori a 125 volte la massima dose terapeutica giornaliera sono stati riscontrati vomito e feci molli, emesi, con modificazioni gastriche con foci emorragici e congestione e, in due animali, stomatite ulcerativa.
I fenomeni osservati non sono apparsi differenti da quelli descritti per i singoli componenti.

Studi sulla funzione riproduttiva
Delapril e indapamide sono privi di effetti tossici diretti sul ciclo riproduttivo.
La somministrazione concomitante dei due componenti non ha evidenziato effetti embrio-fetotossici nel coniglio e nel ratto.
Con dosi elevate si sono osservati principalmente ritardi di sviluppo ed idronefrosi.

Mutagenesi e cancerogenesi
Non e' stato osservato alcun effetto mutageno dell'associazione delapril-indapamide in un complesso di prove condotte in vitro e in vivo.
Non sono stati condotti studi di cancerogenesi con l'associazione, comunque gli studi sui singoli componenti hanno fornito costantemente risultati negativi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti
Lattosio monoidrato, Idrossipropilcellulosa basso sostituita, Idrossipropilcellulosa, Magnesio stearato.

6.2 Incompatibilita'
Non pertinente.

6.3 Periodo di validità
3 anni.
Il periodo di validità dopo prima apertura del flacone è 2 mesi.
Il periodo di validità indicato si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Il prodotto va conservato alle normali condizioni ambientali.
Richiudere accuratamente il flacone dopo l'uso.

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore primario: flacone di vetro giallo, chiuso con capsula per chiusura di difficile apertura. Nella capsula e' incluso gel di silice come essiccante.
Confezione finale: astuccio in cartoncino stampato.
Astuccio di 28 compresse dosate a 30 mg di delapril e 2,5 mg di indapamide

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per evitare l'uso improprio da parte dei bambini che casualmente venissero a contatto con il prodotto, il confezionamento e' stato munito di una capsula ad apertura razionale e non istintiva. E' necessario quindi:
A) per aprire: premere e contemporaneamente girare
B) per chiudere: avvitare a fondo premendo.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Master Pharma s.r.l., Via G. Chiesi 1 –43122 Parma - Italia
Concessionario esclusivo di vendita Farmaceutici CABER S.p.A. – Roma-Italia

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO:

028967026

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE:

Data della prima autorizzazione: 25/07/94

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 18/01/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).