

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

INITISS PLUS 5 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

principi attivi: cilazapril 5,22 mg (pari ad anidro 5 mg) e idroclorotiazide 12,5 mg.

Eccipiente con effetti noti: lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

INITISS PLUS è indicato per il trattamento dell'ipertensione in pazienti adulti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata da cilazapril in monoterapia (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose di INITISS PLUS è di una compressa (5,0 mg di cilazapril e 12,5 mg di idroclorotiazide) una volta al giorno.

Pazienti con funzione renale alterata

Quando è necessaria una terapia diuretica concomitante nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale, è preferibile associare al cilazapril un diuretico dell'ansa anziché un diuretico tiazidico (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Pertanto, INITISS PLUS non è raccomandato per i pazienti con compromissione grave della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con cirrosi epatica

Poiché nei pazienti con cirrosi epatica trattati con dosi standard di ACE inibitori può svilupparsi ipotensione significativa, è necessaria un'attenta titolazione della dose di ogni singolo componente qualora questi pazienti dovessero richiedere il trattamento con cilazapril e idroclorotiazide (vedere paragrafo 4.4).

Anziani

Negli studi clinici, l'efficacia e la tollerabilità di cilazapril e idroclorotiazide somministrati in concomitanza sono risultate simili nei pazienti ipertesi anziani e più giovani, sebbene i dati di farmacocinetica dimostrino che la clearance di entrambi i componenti è ridotta nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di INITISS PLUS nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età non sono state ancora stabilite. Pertanto, la somministrazione di INITISS PLUS non è raccomandata in questa popolazione.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad altri ACE-inibitori, ad altri diuretici tiazidici, alle sulfonamidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Anamnesi di angioedema associato a terapia precedente con ACE inibitori.
- Angioedema ereditario o idiopatico.
- Compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) o anuria.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

L'uso concomitante di INITISS PLUS con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (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 di impiego

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

Ipotensione

I pazienti devono iniziare il trattamento con INITISS PLUS solo dopo la stabilizzazione con ciascun componente somministrato alla stessa dose del prodotto di associazione.

Gli ACE inibitori possono causare grave ipotensione, in particolare all'inizio del trattamento. La maggiore probabilità di ipotensione dopo la prima dose si ha nei pazienti in cui è attivato il sistema renina-angiotensina-aldosterone, come nel caso dell'ipertensione renovascolare, o per altre cause di ipoperfusione renale, deplezione di sodio o di volume o trattamento precedente con altri vasodilatatori. Queste condizioni possono coesistere, in particolare in presenza di grave insufficienza cardiaca.

L'ipotensione deve essere trattata ponendo il paziente in posizione supina e praticando un'espansione del volume ematico. Una volta ripristinato il volume ematico del paziente, è possibile continuare il trattamento con cilazapril, ma a dose ridotta; se l'ipotensione persiste occorre sospendere il farmaco.

I pazienti a rischio devono iniziare il trattamento con cilazapril sotto sorveglianza medica, ad una bassa dose iniziale e con un'attenta titolazione. Se possibile, la terapia diuretica deve essere temporaneamente sospesa.

Precauzioni simili devono essere adottate per i pazienti affetti da angina pectoris o malattia cerebrovascolare, in cui l'ipotensione può causare ischemia miocardica o cerebrale.

Compromissione della funzionalità renale

INITISS PLUS è controindicato nei pazienti con clearance della creatinina $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Nei pazienti con lieve compromissione della funzionalità renale, la dose di cilazapril deve essere corretta in funzione della clearance della creatinina. Per i pazienti con compromissione della funzionalità renale è normale prassi medica istituire un monitoraggio di routine del potassio e della creatinina.

Gli ACE inibitori hanno effetti renoprotettivi noti, ma possono causare una compromissione reversibile della funzionalità renale in caso di perfusione renale ridotta, sia che sia dovuta a stenosi bilaterale dell'arteria renale, grave insufficienza cardiaca congestizia, deplezione di volume, iponatremia o dosi elevate di diuretici, e durante il trattamento con FANS. Le misure preventive comprendono l'interruzione o la sospensione temporanea dei diuretici, l'inizio della terapia con dosi molto basse di ACE inibitori e un'attenta titolazione della dose.

Nei pazienti con stenosi dell'arteria renale, l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone contribuisce a mantenere la perfusione renale in quanto causa costrizione dell'arteriola efferente. Di conseguenza, il blocco della formazione di angiotensina II, e forse anche un aumento della formazione di bradichinina, causano una vasodilatazione dell'arteriola efferente che produce una riduzione della pressione di filtrazione glomerulare. L'ipotensione contribuisce ulteriormente alla riduzione della perfusione renale (vedere paragrafo 4.4 "Ipotensione"). Come con altri farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina, è presente un aumento del rischio di insufficienza renale, inclusa l'insufficienza renale acuta, quando i pazienti affetti da stenosi dell'arteria renale sono trattati con cilazapril. Occorre dunque cautela in questi pazienti. Se si manifesta un'insufficienza renale, il trattamento deve essere interrotto.

Ipersensibilità/angioedema

L'angioedema è stato associato agli ACE inibitori, con un'incidenza segnalata dello 0,1-0,5%. L'angioedema indotto dagli ACE inibitori può manifestarsi sotto forma di episodi ricorrenti di gonfiore del viso, che si risolvono con la sospensione del trattamento, o come edema orofaringeo acuto con occlusione delle vie respiratorie, che richiede un trattamento di emergenza e può essere potenzialmente letale. Una variante è l'angioedema dell'intestino, che tende a manifestarsi nelle prime 24-48 ore di trattamento. Il rischio di angioedema sembra essere maggiore nei pazienti di colore. I pazienti con anamnesi di angioedema non correlato agli ACE inibitori possono essere esposti ad un maggior rischio.

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 e della lingua, associato o meno a difficoltà respiratorie) (vedere paragrafo 4.5). Occorre cautela nell'iniziare la terapia con racecadotril, inibitori di Mtor (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin in un paziente che sta già assumendo un ACE-inibitore.

Anafilassi

Emodialisi

Si sono verificati casi di anafilassi in pazienti dializzati con membrane ad alto flusso (es. AN 69) trattati con ACE inibitori. In questi pazienti occorre prendere in considerazione l'uso di un tipo diverso di membrana dialitica o di una classe diversa di antipertensivi.

Aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL)

Nei pazienti trattati con ACE inibitori durante l'aferesi delle LDL con destran solfato, si sono osservati casi potenzialmente letali di anafilassi. Per evitare questo effetto avverso, sospendere temporaneamente la terapia con ACE inibitori prima di ogni aferesi.

Desensibilizzazione

Nei pazienti sottoposti a terapia di desensibilizzazione con veleno di vespa o di ape durante il trattamento con ACE inibitori, si possono sviluppare reazioni anafilattiche. Cilazapril deve essere interrotto prima dell'inizio della terapia di desensibilizzazione e non deve essere sostituito con un β -bloccante.

Patologie epatiche

Sono stati segnalati casi isolati di disturbi della funzionalità epatica, quali aumento dei valori di funzionalità epatica (transaminasi, bilirubina, fosfatasi alcalina, gamma GT) ed epatite colestatica con o senza necrosi in pazienti trattati con cilazapril. I pazienti che sviluppano ittero o aumenti marcati degli enzimi epatici, devono sospendere INITISS PLUS ed essere sottoposti ad un adeguato follow up.

Nei pazienti affetti da cirrosi epatica (ma senza ascite), che richiedano una terapia antipertensiva, cilazapril deve essere iniziato a una bassa dose e con grande cautela perché potrebbe svilupparsi una ipotensione significativa (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti che presentano asciti, cilazapril non è raccomandato.

L'uso di tiazidi in pazienti con cirrosi può precipitare l'encefalopatia epatica a causa di lievi alterazioni dell'equilibrio idrico ed elettrolitico.

Neutropenia

Raramente, neutropenia e agranulocitosi sono state associate sia alle tiazidi che agli ACE inibitori, in particolare nei pazienti con insufficienza renale o malattia del collagene vascolare e in quelli sottoposti a terapia immunosoppressiva. In questi pazienti si raccomanda il monitoraggio periodico della conta leucocitaria.

Potassio sierico

Gli ACE-inibitori possono provocare iperkaliemia poiché inibiscono il rilascio di aldosterone. Tale effetto non è solitamente significativo nei pazienti con una funzione renale nella norma. Tuttavia, nei pazienti con una funzione renale compromessa e/o nei pazienti che assumono integratori di potassio (inclusi sostituti del sale), diuretici risparmiatori del potassio, trimetoprim o cotrimoxazolo, noto anche come trimetoprim/sulfametoxazolo, e soprattutto antagonisti dell'aldosterone o bloccanti del recettore dell'angioedema, si può verificare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori del potassio e i bloccanti del recettore dell'angiotensina devono essere usati con cautela nei pazienti in terapia con ACE-inibitori e si devono contestualmente monitorare il potassio

sierico e la funzione renale (vedere paragrafo 4.5).

Le tiazidi aumentano l'escrezione di potassio e possono causare ipopotassiemia. L'ipopotassiemia può svilupparsi anche in pazienti trattati con INITISS PLUS, sebbene in misura inferiore a quella osservata in pazienti trattati con tiazidi in monoterapia. Le tiazidi possono causare anche iponatriemia e disidratazione. Il rischio di iponatriemia è maggiore nelle donne, nei pazienti con ipopotassiemia o basso apporto di sodio/soluti e negli anziani. Le tiazidi possono ridurre l'escrezione urinaria di calcio e determinare un aumento dei livelli sierici di calcio; devono essere sospese prima di eseguire esami della funzionalità paratiroidea.

Diabete

La somministrazione di ACE inibitori a pazienti diabetici può potenziare l'effetto ipoglicemizzante degli ipoglicemizzanti orali o dell'insulina, in particolare nei pazienti con compromissione della funzionalità renale. Le tiazidi possono contrastare l'effetto ipoglicemizzante degli ipoglicemizzanti orali o dell'insulina e possono accelerare il diabete nei pazienti a rischio. I livelli glicemici devono essere monitorati attentamente all'inizio del trattamento con ciascun componente di INITISS PLUS.

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

I farmaci sulfamidici o derivati da sulfamidici possono causare una reazione idiosincrasica che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso.

I sintomi includono diminuzione dell'acuità visiva a insorgenza acuta o dolore agli occhi e insorgono tipicamente entro ore o settimane dall'inizio del trattamento. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare a una perdita permanente della vista. Il trattamento primario è l'interruzione più rapida possibile dell'idroclorotiazide. Può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico nel caso la pressione intraoculare si mantenga non controllata. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma ad angolo acuto possono comprendere una storia di allergia alle sulfonamidi o alla penicillina.

Altri disturbi metabolici

Le tiazidi possono aumentare i livelli sierici di acido urico e possono scatenare attacchi di gotta acuta. Pertanto, INITISS PLUS deve essere usato con cautela in pazienti con anamnesi di gotta.

Cancro della pelle non melanoma

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

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

Tossicità respiratoria acuta

Dopo l'assunzione di idroclorotiazide sono stati segnalati casi severi molto rari di tossicità respiratoria acuta, compresa la sindrome da distress respiratorio acuto (acute distress respiratory syndrome, ARDS). L'edema polmonare si sviluppa generalmente entro pochi minuti od ore dall'assunzione di idroclorotiazide. All'esordio i sintomi comprendono dispnea, febbre, deterioramento polmonare e ipotensione. Se si sospetta la diagnosi di

ARDS, INITISS PLUS deve essere interrotto e deve essere somministrato un trattamento appropriato. Non deve essere somministrato idroclorotiazide a pazienti che in precedenza hanno manifestato ARDS in seguito all'assunzione di idroclorotiazide.

INITISS PLUS deve essere somministrato con cautela ai pazienti affetti da porfiria.

Interventi chirurgici/anestesia

Gli anestetici con effetti ipotensivi possono causare ipotensione nei pazienti trattati con ACE inibitori. In questo contesto, l'ipotensione può essere trattata con l'espansione del volume ematico.

Stenosi aortica/cardiomiopatia ipertrofica

Gli ACE inibitori devono essere somministrati con cautela nei pazienti affetti da disturbi cardiaci ostruttivi (ad es. stenosi mitralica, stenosi aortica, cardiomiopatia ipertrofica) poiché la gittata cardiaca non può aumentare per compensare la vasodilatazione sistemica ed esiste il rischio di ipotensione grave.

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

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplico 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 duplico 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.

Intolleranza al lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Etnia

Gli ACE inibitori sono meno efficaci come antipertensivi nei pazienti di colore. Questi pazienti presentano inoltre un maggior rischio di angioedema.

Atleti

Gli atleti devono essere informati che questo medicinale contiene un principio attivo che può dare effetti positivi ai test anti-doping.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni correlate principalmente a cilazapril

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).

Litio

Sono stati segnalati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio durante la somministrazione concomitante di litio e ACE inibitori. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare il rischio di tossicità del litio e incrementare il rischio di tossicità del litio già aumentato con gli ACE inibitori. L'uso di cilazapril con il litio non è raccomandato, ma se l'associazione si conferma necessaria, deve essere effettuato un attento monitoraggio delle concentrazioni sieriche di litio.

Altri antipertensivi

Si può osservare un effetto aggiuntivo quando INITISS PLUS viene somministrato in associazione ad altri antipertensivi.

Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio

Sebbene il potassio sierico si mantenga generalmente nei limiti della norma, in alcuni pazienti trattati con cilazapril si può sviluppare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori del potassio (come spironolactone, triamterene e 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 farmaci sopra citati non è pertanto raccomandata. Se è indicato l'uso concomitante, occorre esercitare la debita cautela e monitorare frequentemente il potassio sierico.

Ciclosporina

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

Eparina

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

Diuretici (tiazidici o diuretici dell'ansa)

Il trattamento precedente con diuretici a dose elevata può determinare deplezione di volume e rischio di ipotensione quando si inizia la terapia con cilazapril (vedere paragrafo 4.4). Gli effetti ipotensivi possono essere ridotti dalla sospensione del diuretico, dall'aumento di volume o dell'assunzione di sale o iniziando la terapia con una bassa dose di cilazapril.

Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici/narcotici

L'impiego concomitante di alcuni anestetici, di antidepressivi triciclici e di antipsicotici con ACE inibitori può determinare un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) inclusa l'aspirina ≥ 3 g/giorno

Quando si somministrano ACE inibitori contemporaneamente a farmaci antinfiammatori non steroidei (come l'acido acetilsalicilico a regimi posologici antinfiammatori, inibitori di COX-2 e FANS non selettivi), si può verificare un'attenuazione dell'effetto antipertensivo. L'uso concomitante di ACE inibitori e FANS può determinare un aumento del rischio di peggioramento della funzionalità renale, inclusa una possibile insufficienza renale acuta, e un aumento della potassiemia, specialmente nei pazienti già caratterizzati da una scarsa funzionalità renale. L'associazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani. Dopo l'avvio della terapia concomitante, e successivamente a cadenza periodica, i pazienti devono essere idratati adeguatamente e si deve considerare il monitoraggio della funzionalità renale.

Simpaticomimetici

I farmaci simpaticomimetici possono ridurre l'effetto antipertensivo degli ACE inibitori.

Antidiabetici

Studi epidemiologici indicano che la somministrazione concomitante di ACE inibitori e di farmaci antidiabetici (insulina, ipoglicemizzanti orali) può causare un effetto più marcato di riduzione della glicemia, con rischio di ipoglicemia. Questo fenomeno sembrava più probabile durante le prime settimane di trattamento di associazione e nei pazienti con insufficienza renale.

Oro

Sono state segnalate raramente reazioni nitritoidi (con sintomi quali arrossamento del viso, nausea, vomito e ipotensione) in pazienti in terapia con oro iniettabile (sodio aurotiomalato) e concomitante terapia con ACE inibitori.

Altro

Non si sono osservate interazioni clinicamente significative con la somministrazione concomitante di cilazapril e digossina, nitrati, anticoagulanti cumarinici e bloccanti i recettori H₂.

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

Interazioni correlate principalmente a idroclorotiazide

Digossina

Poiché durante la terapia con INITISS PLUS potrebbe verificarsi una ipopotassiemia indotta dalle tiazidi, che può aumentare il rischio di aritmia associato alla terapia con digossina, si raccomanda il monitoraggio dei livelli plasmatici di potassio.

Farmaci che potrebbero indurre la “Sindrome del QT lungo”

A causa del rischio di ipopotassiemia, l'idroclorotiazide deve essere somministrata con cautela nei pazienti trattati contemporaneamente con farmaci che potrebbero indurre la “Sindrome del QT lungo”, quali:

- Antiaritmici di classe Ia (ad esempio chinidina, idrochinidina, disopiramide).
- Antiaritmici di classe III (ad esempio amiodarone, sotalolo, defetilide, ibutilide).
- Alcuni antipsicotici (ad esempio tioridazina, clorpromazina, trifluoperazina, sulpiride, tiapride, aloperidolo, droperidolo).
- Altri farmaci (ad esempio bepridile, cisapride, difemanil, alofantrina, ketanserina, pentamidina, terfenadina).

Rilassanti muscolari non depolarizzanti

Non bisogna somministrare contemporaneamente rilassanti muscolari non depolarizzanti, in quanto possono intensificare e prolungare l'effetto rilassante muscolare.

Sali di calcio e vitamina D

La somministrazione contemporanea di idroclorotiazide e vitamina D o di altri sali di calcio può potenziare

l'aumento della calcemia.

Colestiramina/colestipolo

La colestiramina e il colestipolo riducono l'assorbimento di idroclorotiazide.

Anticolinergici

L'uso concomitante di anticolinergici (ad es. atropina, biperidene) può aumentare la biodisponibilità di idroclorotiazide a causa della diminuzione della mobilità gastrointestinale e del diminuito svuotamento gastrico.

Amantidina

La somministrazione concomitante di amantidina e idroclorotiazide può aumentare i possibili effetti avversi dell'amantidina.

Farmaci citotossici (ad es. metotressato, ciclofosfamide)

La somministrazione contemporanea di idroclorotiazide e farmaci citotossici può ridurre l'eliminazione dei farmaci citotossici e, di conseguenza, aumentare il rischio di sviluppare mielodepressione.

Mezzi di contrasto contenenti iodio

In caso di disidratazione dovuta ad idroclorotiazide, aumenta il rischio di insufficienza renale acuta, specialmente quando vengono somministrati mezzi di contrasto contenenti dosi molto elevate di iodio.

Ciclosporina

La somministrazione concomitante di ciclosporina e idroclorotiazide può aumentare il rischio di iperuricemia e complicanze tipo gotta.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

ACE inibitori:

L'uso di ACE inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di ACE inibitori è controindicato durante il secondo 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 antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (riduzione della 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).

Idroclorotiazide:

C'è limitata esperienza con l'idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti. Idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al suo meccanismo d'azione l'uso di idroclorotiazide durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione placentare e può causare effetti fetali e neonatali come ittero, trombocitopenia e alterazioni del bilancio elettrolitico. Idroclorotiazide non deve essere usata per il trattamento dell'edema gestazionale, l'ipertensione gestazionale o la preeclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare senza un effetto benefico sul decorso della malattia. L'idroclorotiazide non deve essere usata per il trattamento dell'ipertensione in donne in gravidanza eccetto che in rare situazioni dove nessun altro trattamento potrebbe essere usato.

Allattamento

ACE inibitori

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di ACE inibitori durante l'allattamento, INITISS PLUS 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.

Idroclorotiazide

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

Fertilità

Non sono stati condotti studi preclinici relativi all'effetto sulla fertilità con la combinazione fissa di cilazapril e idroclorotiazide.

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

Durante la guida e l'utilizzo di macchinari va tenuto in considerazione il fatto che occasionalmente possono manifestarsi capogiri o affaticamento, durante il trattamento con INITISS PLUS (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Gli eventi avversi più frequenti attribuibili al farmaco, osservati in pazienti trattati con ACE inibitori in monoterapia, sono tosse, eruzione cutanea e disfunzione renale. La tosse è più comune nelle donne e nei non fumatori. Se il paziente è in grado di tollerare la tosse, è ragionevole continuare il trattamento. In alcuni casi, la riduzione della dose può alleviare questo effetto. Eventi avversi correlati al trattamento, che determinino la sospensione della terapia, si verificano in meno del 5% dei pazienti trattati con ACE inibitori in monoterapia. L'evento avverso più frequente attribuibile al farmaco osservato in pazienti trattati con tiazidi in monoterapia, è il capogiro. Alcune alterazioni biochimiche e metaboliche associate ai diuretici tiazidici sembrano essere attenuate dalla somministrazione concomitante di cilazapril. Eventi avversi correlati al trattamento, che determinino la sospensione della terapia, si verificano in circa lo 0,1% dei pazienti trattati con tiazidi in monoterapia.

Il rischio complessivo di effetti avversi dovuti al trattamento con INITISS PLUS è simile a quello osservato

in pazienti trattati con cilazapril in monoterapia.

Tabella delle reazioni avverse

Il seguente elenco di reazioni avverse è derivato dagli studi clinici e dai dati di farmacovigilanza e comprende le reazioni avverse al farmaco osservate nei pazienti trattati con cilazapril e/o altri ACE inibitori in monoterapia, idroclorotiazide e/o altri diuretici tiazidici in monoterapia e nei soggetti sottoposti a terapia di associazione. Le stime delle frequenze sono basate sulla percentuale di pazienti che hanno segnalato eventuali reazioni avverse durante gli studi clinici con INITISS PLUS, che sono stati condotti su una popolazione totale combinata di 1.097 pazienti.

Per la classificazione della frequenza è stata usata la seguente convenzione:

Molto comune	≥ 1/10 (≥ 10%)
Comune	≥ 1/100 e < 1/10 (≥ 1% e < 10%)
Non comune	≥ 1/1.000 e < 1/100 (≥ 0,1% e < 1%)
Raro	≥ 1/10.000 e < 1/1.000 (≥ 0,01% e < 0,1%)
Molto raro	< 1/10.000 (< 0,01%)
Non nota	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Reazioni avverse al cilazapril

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune

Neutropenia, agranulocitosi, trombocitopenia, anemia

Disturbi del sistema immunitario

Non comune

Angioedema (può colpire il viso, le labbra, la lingua, la laringe o il tratto gastrointestinale) (vedere paragrafo 4.4), anafilassi (vedere paragrafo 4.4), sindrome lupus simile (i sintomi possono comprendere vasculite, mialgia, artralgia/artrite, anticorpi antinucleo positivi, aumento della velocità di eritrosedimentazione, eosinofilia e leucocitosi).

Patologie del sistema nervoso

Comune

Cefalea

Non comune

Disgeusia, ischemia cerebrale, attacco ischemico transitorio, ictus ischemico, neuropatia periferica

Patologie cardiache

Non comune

Ischemia miocardica, angina pectoris, tachicardia, palpitazioni, infarto miocardico, aritmia

Patologie vascolari

Comune
Capogiri

Non comune

Ipotensione, ipotensione posturale (vedere paragrafo 4.4). I sintomi di ipotensione possono comprendere sincope, debolezza, capogiri e disturbi della vista.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune
Tosse

Non comune

Dispnea, broncospasmo, rinite, malattia polmonare interstiziale, bronchite, sinusite

Molto raro

Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) (vedere paragrafo 4.4).

Patologie gastrointestinali

Comune
Nausea

Non comune

Secchezza delle fauci, stomatite aftosa, diminuzione dell'appetito, diarrea, vomito, glossite, pancreatite

Patologie epatobiliari

Non comune

Alterazione dei valori della funzionalità epatica (comprendenti transaminasi, bilirubina, fosfatasi alcalina, gamma GT), epatite colestatica con o senza necrosi

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune

Eruzione cutanea, eruzione cutanea maculopapulare, dermatite psoriasiforme, psoriasi (esacerbazione), lichen planus, dermatite esfoliativa, orticaria, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, pemfigoide bolloso, pemfigo, sarcoma di Kaposi, vasculite/porpora, reazioni di fotosensibilità, alopecia, onicolisi

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo

Non comune

Crampi muscolari, mialgia, artralgia

Patologie renali e urinarie

Non comune

Compromissione della funzionalità renale, insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.4), aumento della

creatininemia, aumento dell'uremia, iperpotassiemia, iponatriemia, proteinuria, sindrome nefrosica, nefrite

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune

Disfunzione sessuale, ginecomastia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune

Affaticamento

Non comune

Sudorazione eccessiva, rossore, astenia, disturbi del sonno

Reazioni avverse all'idroclorotiazide

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune

Trombocitopenia, anemia emolitica, insufficienza del midollo osseo, neutropenia

Non nota

Anemia aplastica

Disturbi del sistema immunitario

Non comune

Ipersensibilità (angioedema, anafilassi), sindrome lupus-simile

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune

Ipopotassiemia, iponatriemia, ipocloremia, ipomagnesiemia, ipercalcemia, ipocalciuria, ipovolemia/disidratazione, alcalosi metabolica, iperglicemia, iperuricemia, gotta, ipercolesterolemia (aumento del colesterolo totale, LDL e VLDL) e ipertrigliceridemia.

Disturbi psichiatrici

Non comuni

Disturbi del sonno, depressione

Patologie del sistema nervoso

Comuni

Capogiri

Non comuni

Stato confusionale

Patologie dell'occhio

Non comune

Riduzione della lacrimazione, compromissione della vista, xantopsia

Non nota

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

Patologie cardiache

Non comune

Aritmie

Patologie vascolari

Non comune

Ipotensione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune

Polmonite interstiziale, edema polmonare acuto

Patologie gastrointestinali

Comune

Nausea

Non comune

Secchezza delle fauci, sialoadenite, perdita di appetito, pancreatite

Patologie epatobiliari

Non comune

Ittero colestatico

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune

Eruzione cutanea, fotosensibilità, pseudoporfiria, vasculite cutanea.

Non nota

Eritema multiforme

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo

Non comune

Crampi muscolari

Non nota

Spasmo muscolare

Patologie renali e urinarie

Non comune

Nefrite interstiziale, funzione renale compromessa, insufficienza renale acuta

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune

Disfunzione sessuale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune

Affaticamento

Non nota

Piressia, astenia

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

Frequenza “non nota”: cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose).

Descrizione di alcuni eventi avversi

L'ipotensione e l'ipotensione posturale si possono presentare all'inizio del trattamento o all'aumento della dose, in particolare nei pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4).

La compromissione della funzionalità renale e l'insufficienza renale acuta sono più probabili in pazienti affetti da grave insufficienza cardiaca, stenosi arteriosa renale, disturbi renali preesistenti o deplezione di volume (vedere paragrafo 4.4).

Gli eventi di ischemia cerebrale, attacco ischemico transitorio e ictus ischemico segnalati raramente in associazione con gli ACE inibitori possono essere correlati a ipotensione in pazienti con malattia cerebrovascolare sottostante. Analogamente, l'ischemia miocardica può essere correlata a ipotensione in pazienti con cardiopatia ischemica sottostante.

Nei pazienti trattati con INITISS PLUS può svilupparsi ipopotassiemia, sebbene con frequenza inferiore rispetto ai pazienti trattati con tiazidi in monoterapia.

Il rischio di iponatriemia è maggiore nelle donne, nei pazienti con ipopotassiemia o basso apporto di sodio/soluti e negli anziani.

Gli elettroliti e la funzionalità renale devono essere monitorati in tutti i pazienti trattati con INITISS PLUS.

La cefalea è un evento avverso riferito comunemente, sebbene l'incidenza di cefalea sia maggiore in pazienti trattati con placebo rispetto a quelli trattati con cilazapril + idroclorotiazide.

La frequenza di reazioni avverse imputabili a cilazapril, che si verificano nei pazienti sottoposti a terapia di associazione (cilazapril + idroclorotiazide), può differire rispetto a quella rilevata nei pazienti trattati con cilazapril in monoterapia. Le ragioni possono comprendere (i) differenze tra le popolazioni-target trattate con INITISS PLUS e INITISS, (ii) differenze nella dose di cilazapril e (iii) effetti specifici della terapia di associazione.

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC, correlata alla dose cumulativa assunta (vedere anche i paragrafi 4.4 e 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sono disponibili dati limitati sul sovradosaggio nell'uomo.

I sintomi associati al sovradosaggio di ACE inibitori possono comprendere ipotensione, shock circolatorio, disturbi elettrolitici, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiri, ansia e tosse.

Nei pazienti predisposti (ad esempio con iperplasia prostatica) un sovradosaggio di idroclorotiazide può indurre ritenzione urinaria acuta.

Il trattamento raccomandato del sovradosaggio di INITISS PLUS è l'infusione endovenosa di una soluzione di cloruro di sodio di 9 mg/ml (0,9%). Se si presenta ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione anti-shock. Se disponibile, si può considerare anche il trattamento con angiotensina II per infusione e/o con catecolamine per via endovenosa.

La terapia con pacemaker è indicata in caso di bradicardia resistente al trattamento. I segni vitali, la concentrazione di elettroliti e di creatinina devono essere monitorati con continuità.

Se indicato, è possibile eliminare dall'organismo il cilazaprilato, la forma attiva di cilazapril, mediante emodialisi (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antipertensivi; ACE inibitori e diuretici, codice ATC: C09BA08

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71 533 casi di BCC e 8 629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1 430 833 e 172 462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa $\geq 50\,000$ mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63 067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (risk-set sampling). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato ($\sim 25\,000$ mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta ($\sim 100\,000$ mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

Meccanismo d'azione

INITISS PLUS è un'associazione di cilazapril e idroclorotiazide. Gli effetti antipertensivi di cilazapril e idroclorotiazide in associazione sono additivi e conducono ad una percentuale maggiore di pazienti ipertesi che risponde in modo soddisfacente, così come ad una maggiore riduzione della pressione arteriosa rispetto a uno dei due componenti somministrati in monoterapia.

Il cilazapril viene convertito nel suo metabolita attivo, il cilazaprilato, un inibitore specifico ad azione prolungata dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), che sopprime il sistema renina-angiotensina-aldosterone e quindi la conversione dell'angiotensina I inattiva in angiotensina II, che è un potente vasocostrittore. Alle dosi raccomandate, l'effetto di cilazapril nei pazienti ipertesi si mantiene fino a 24 ore.

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico che agisce come preparato diuretico e ipotensivo tramite l'inibizione di sostanze che aumentano il riassorbimento di sodio a livello tubulare nel tratto corticale diluente. Il preparato aumenta l'escrezione urinaria di sodio e cloro e, in misura minore, di potassio e magnesio, aumentando quindi la diuresi ed esercitando un effetto antipertensivo. L'impiego di questa sostanza aumenta l'attività reninica plasmatica e la secrezione di aldosterone determinando una diminuzione della potassiemia.

Efficacia e sicurezza clinica

Gli studi condotti su INITISS PLUS hanno dimostrato che l'associazione di cilazapril e idroclorotiazide somministrata una volta al giorno a varie dosi riduce in maniera statisticamente e clinicamente significativa la pressione arteriosa sistolica e diastolica rispetto al placebo 24 ore dopo l'assunzione. L'associazione a varie dosi determina una maggiore riduzione della pressione arteriosa rispetto a uno dei due componenti in monoterapia. Nei pazienti che non rispondono a 5 mg di cilazapril somministrati in monoterapia, l'aggiunta di idroclorotiazide a una dose bassa di 12,5 mg una volta al giorno migliora sostanzialmente la risposta al trattamento. L'associazione è efficace indipendentemente dall'età, dal genere e dall'etnia.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o

cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica. ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale di INITISS PLUS, il cilazapril viene assorbito efficacemente e convertito rapidamente mediante rottura dell'estere nella forma attiva cilazaprilato. La biodisponibilità del cilazaprilato dal cilazapril orale è di circa il 60% in base ai dati di recupero urinario. Le concentrazioni plasmatiche massime di cilazaprilato vengono raggiunte sistematicamente entro 2 ore.

L'idroclorotiazide viene assorbita rapidamente dopo la somministrazione orale di INITISS PLUS. Le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte entro 2 ore dalla somministrazione. La biodisponibilità dell'idroclorotiazide dopo la somministrazione orale è di circa il 65% in base al recupero urinario.

Per il cilazaprilato e l'idroclorotiazide, i valori di AUC aumentano in proporzione all'aumento delle dosi dei due componenti nella forma di somministrazione di associazione. I parametri farmacocinetici del cilazaprilato non vengono alterati in presenza di dosi crescenti del componente idroclorotiazide. La somministrazione concomitante di cilazapril e idroclorotiazide non influisce sulla biodisponibilità di ciascuno dei due componenti. La somministrazione di cilazapril e idroclorotiazide con il cibo ritarda il T_{max} del cilazaprilato di 1,5 ore e riduce la C_{max} del 24%; ritarda il T_{max} dell'idroclorotiazide di 1,4 ore e riduce la C_{max} del 14% senza effetto sulla biodisponibilità generale di entrambe le molecole come valutato dal valore di AUC_{0-24} . Questo risultato indica un'influenza sulla velocità, ma non sulla misura dell'assorbimento di entrambi i farmaci.

Distribuzione

Per il cilazaprilato, è stato accertato che il volume di distribuzione è di circa 0,5-0,7 l/kg. Il legame alle proteine plasmatiche è circa il 25%-30%.

L'idroclorotiazide si lega per il 65% alle proteine plasmatiche; è stato accertato che il volume relativo di distribuzione è di 0,5-1,1 l/kg.

Eliminazione

Il cilazaprilato viene eliminato immodificato per via renale ed ha un'emivita efficace di circa 9 ore.

L'idroclorotiazide viene eliminata prevalentemente immodificata per via renale ed ha un'emivita di 711 ore.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Compromissione della funzionalità renale

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale, si osservano concentrazioni plasmatiche più elevate di cilazaprilato rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale, poiché l'eliminazione del farmaco si riduce quando la clearance della creatinina è inferiore. Nei pazienti con insufficienza renale totale non vi è eliminazione, tuttavia l'emodialisi riduce in una certa misura le concentrazioni sia di cilazapril che di cilazaprilato.

Nei pazienti con compromissione della funzione renale si ha una diminuzione dell'escrezione renale di idroclorotiazide.

La clearance renale di idroclorotiazide è proporzionale a quella della creatinina. Ciò determina concentrazioni plasmatiche elevate di idroclorotiazide, che diminuiscono più lentamente che nei soggetti con funzione renale normale.

Pazienti anziani

Nei pazienti anziani la cui funzionalità renale è normale per l'età, le concentrazioni plasmatiche di cilazaprilato potrebbero essere maggiori anche del 40% e la clearance inferiore del 20% rispetto a pazienti più giovani.

Dati limitati indicano che la clearance sistemica di idroclorotiazide è ridotta nei soggetti anziani sia sani che ipertesi rispetto a volontari sani giovani.

Compromissione della funzionalità epatica

Nei pazienti con cirrosi epatica si sono osservati un aumento delle concentrazioni plasmatiche e una riduzione della clearance plasmatica e renale.

La malattia epatica non influisce significativamente sulla farmacocinetica dell'idroclorotiazide.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità

La tossicità orale acuta di cilazapril è bassa. Le dosi letali medie nei ratti, nei topi e nelle scimmie cynomolgus erano superiori a 2000 mg/kg di peso corporeo. La tossicità orale acuta del cilazapril nei topi non è stata aumentata dall'associazione con l'idroclorotiazide.

Come con altri ACE inibitori, il rene è risultato il bersaglio principale della tossicità sistemica negli studi di tossicità subcronica e cronica condotti sul cilazapril in monoterapia. I risultati mostravano un aumento dei valori dell'urea plasmatica e della creatinina, con ispessimento delle arteriole glomerulari, talvolta in associazione con iperplasia delle cellule iuxtaglomerulari. Queste alterazioni si sono dimostrate reversibili e sono una conseguenza dell'attività farmacodinamica esagerata del cilazapril, che si sviluppa solo a livelli molto superiori rispetto alle dosi terapeutiche nell'uomo. Gli studi di tossicità subcronica e cronica condotti sull'idroclorotiazide in ratti e cani non hanno mostrato risultati considerevoli fatta eccezione per le variazioni dell'equilibrio elettrolitico (ipopotassiemia). Gli studi sull'associazione di cilazapril e idroclorotiazide hanno fornito risultati simili a quelli osservati con il cilazapril in monoterapia. Gli effetti principali dell'associazione erano l'attenuazione della perdita di potassio indotta dalla tiazide e la riduzione dell'attività motoria a dosi elevate nelle scimmie.

Cancerogenicità

Non si sono osservate evidenze di cancerogenicità del cilazapril e risultati rilevanti con l'idroclorotiazide nei topi e nei ratti. Non sono stati condotti test di cancerogenicità con l'associazione.

Mutagenicità

Il cilazapril non ha mostrato effetti mutageni o genotossici in vari test di mutagenicità eseguiti in vitro e in

vivo. L'associazione di cilazapril e idroclorotiazide non ha mostrato segni rilevanti di potenziale mutageno in caso di trattamento terapeutico.

Compromissione della fertilità

Con l'associazione non sono stati condotti studi sull'effetto sulle prestazioni perinatali e postnatali e sulla fertilità.

Teratogenicità

Il cilazapril non è risultato teratogeno nei ratti e nelle scimmie cynomolgus. Come con altri ACE inibitori, si sono osservati segni di fetotossicità nei ratti. I risultati principali erano costituiti da un aumento della perdita pre-impianto e da un minor numero di feti vivi e si sono osservati solo a 50 mg/kg, una quantità corrispondente a molte volte la dose terapeutica nell'uomo. Si è osservata un'incidenza lievemente superiore dei casi di dilatazione pelvica nei ratti con 5 mg/kg/giorno. Il cilazapril non ha mostrato effetti sulla fertilità maschile o femminile nei ratti. Non si è osservata evidenza di teratogenicità con l'associazione di cilazapril e idroclorotiazide in ratti e topi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

lattosio
amido di mais
metilidrossipropilcellulosa
talco
sodio stearilfumarato
titanio diossido E172

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio e materiale plastico inseriti nell'astuccio di cartone unitamente al foglio illustrativo.
Astuccio da 14 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

TEOFARMA S.r.l. – Via F.lli Cervi, 8 – 27010 Valle Salimbene (PV)

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

AIC n. 029116011

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: marzo 1996

Data del rinnovo più recente: febbraio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2022