

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ENALAPRIL HEXAL 5 mg compresse
ENALAPRIL HEXAL 20 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ENALAPRIL HEXAL 5 mg compresse:
Ogni compressa contiene:
principio attivo: enalapril maleato 5 mg.

ENALAPRIL HEXAL 20 mg compresse,
Ogni compressa contiene:
principio attivo: enalapril maleato 20 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse divisibili

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento dell'ipertensione.
- Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica.
- Prevenzione dell'insufficienza cardiaca sintomatica in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica (frazione di eiezione $\leq 35\%$).

(vedere paragrafo 5.1: Proprietà farmacodinamiche)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Gli alimenti non interferiscono con l'assorbimento di ENALAPRIL HEXAL.

La dose deve essere individualizzata a seconda del profilo del paziente (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego) e della risposta pressoria.

Iperensione

La dose iniziale è di 5 mg fino ad un massimo di 20 mg, a seconda del grado di ipertensione e delle condizioni del paziente (vedere più avanti). ENALAPRIL HEXAL viene somministrato una volta al giorno. Per l'ipertensione lieve la dose iniziale raccomandata è da 5 a 10 mg. I pazienti con un sistema renina-angiotensina-aldosterone in stato di intensa attivazione (per es. quelli con ipertensione renovascolare, sale e/o volume-depleti, scompenso cardiaco od ipertensione grave) possono andare incontro ad una eccessiva caduta pressoria dopo la dose iniziale. In tali pazienti si raccomanda una dose iniziale uguale o inferiore a 5 mg e l'inizio della terapia deve avvenire sotto stretto controllo medico.

Un precedente trattamento con alte dosi di diuretici può dare luogo a volume-deplezione e rischio di ipotensione quando si inizia la terapia con enalapril. Una dose iniziale uguale o inferiore a 5 mg è raccomandata in tali pazienti. Se possibile, la terapia diuretica deve essere interrotta per 2-3 giorni prima di iniziare la terapia con Enalapril Hexal. Si devono monitorare la funzione renale ed il potassio sierico.

La dose usuale di mantenimento è di 20 mg /die. La dose massima di mantenimento è di 40 mg/die.

Insufficienza cardiaca/disfunzione ventricolare sinistra asintomatica

Nella gestione dello scompenso cardiaco sintomatico, ENALAPRIL HEXAL viene utilizzato insieme a diuretici e, ove appropriato, a digitalici o betabloccanti. La dose iniziale di ENALAPRIL HEXAL in pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica o disfunzione ventricolare sinistra asintomatica è di 2,5 mg, e deve essere somministrata sotto stretta osservazione del medico per determinare l'effetto iniziale sulla pressione arteriosa. In assenza di ipotensione sintomatica successiva all'inizio della terapia ENALAPRIL HEXAL per l'insufficienza cardiaca, o dopo un suo effettivo trattamento, la dose deve essere aumentata gradualmente, in base alla tollerabilità del paziente, fino alla dose usuale di mantenimento di 20 mg, somministrata in singola dose o suddivisa in 2 dosi. Questa titolazione della dose può essere eseguita in un periodo di 2-4 settimane. La dose massima è di 40 mg somministrata in due dosi separate.

Titolazione del Dosaggio di ENALAPRIL HEXAL suggerita in Pazienti con Insufficienza Cardiaca/Disfunzione Ventricolare Sinistra Asintomatica

Settimana	Dose mg/die
1° settimana	giorni 1-3: 2,5 mg/die* in dose singola giorni 4-7: 5 mg/die divisi in 2 dosi
2° settimana	10 mg/die in dose singola o divisi in 2 dosi
3° o 4° settimana	20 mg/die in dose singola o divisi in 2 dosi

* Nei pazienti in trattamento con diuretici ed in quelli con funzione renale compromessa devono essere seguite opportune precauzioni (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

La pressione arteriosa e la funzione renale debbono essere monitorate strettamente sia prima che dopo l'inizio del trattamento con ENALAPRIL HEXAL (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego) poiché è stata riportata ipotensione e (più raramente) conseguente insufficienza renale. Nei pazienti trattati con diuretici, la dose deve essere ridotta se possibile prima di iniziare il trattamento con ENALAPRIL HEXAL. La comparsa di ipotensione a seguito della dose iniziale di ENALAPRIL HEXAL non implica che l'ipotensione si ripresenti nel corso della terapia cronica con ENALAPRIL HEXAL e non preclude l'uso continuato del farmaco. Devono essere monitorati anche il potassio sierico e la funzione renale.

Dosaggio nell'insufficienza renale

In generale, gli intervalli fra le somministrazioni di enalapril devono essere prolungati e/o il dosaggio ridotto.

Clearance della creatinina ml/min (CrCL)	Dose iniziale mg/die
30<CrCL<80 ml/min	5 – 10 mg
10<CrCL≤30 ml/min.	2,5 mg
CrCL≤10 ml/min.	2,5 mg nei giorni di dialisi*

* Vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego - Pazienti in emodialisi
L'enalaprilato è dializzabile. Il dosaggio durante i giorni in cui i pazienti non sono in dialisi deve essere aggiustato a seconda della risposta pressoria

Uso negli anziani

La dose deve essere in linea con la funzione renale del paziente anziano (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego – Compromissione della funzione renale).

Uso Pediatrico

L'esperienza di utilizzo di ENALAPRIL HEXAL nelle sperimentazioni cliniche su pazienti pediatriche ipertesi è limitata (vedere paragrafi 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego, 5.1 Proprietà farmacodinamiche e 5.2 Proprietà farmacocinetiche).

Per i pazienti in grado di deglutire le compresse, la dose deve essere individualizzata a seconda del profilo del paziente e della risposta pressoria. La dose iniziale raccomandata è di 2,5 mg in pazienti da 20 a <50 kg e di 5 mg in pazienti ≥ 50 kg. ENALAPRIL HEXAL viene somministrato una volta al giorno. Il dosaggio deve essere calibrato secondo i bisogni del paziente fino ad un massimo di 20 mg al giorno in pazienti da 20 a <50 kg e 40 mg in pazienti ≥ 50 kg (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

ENALAPRIL HEXAL non è raccomandato in neonati ed in pazienti pediatriche con velocità di filtrazione glomerulare <30 ml/min/1,73 m² poiché non vi sono dati disponibili.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità a enalapril, ad uno qualsiasi degli eccipienti od ad altri ACE-inibitori.
- Storia di angioedema in occasione di una precedente terapia con ACE inibitori.
- Pazienti con angioedema ereditario o idiopatico.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego, e 4.6 Gravidanza e allattamento).
- L'uso concomitante di Enalapril Hexal con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.5 Interazioni e 5.1 Proprietà Farmadinamiche).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipotensione sintomatica

Raramente è stata riscontrata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata. Nei pazienti ipertesi in terapia con ENALAPRIL HEXAL, l'ipotensione è più probabile che si verifichi se il paziente è volume depleto, ad esempio coloro che sono trattati con diuretici, pazienti a dieta iposodica, pazienti emodializzati, pazienti affetti da diarrea o vomito (vedere paragrafi 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione e 4.8 Effetti indesiderati). In pazienti con insufficienza cardiaca, con o senza insufficienza renale associata, è stata osservata ipotensione sintomatica. Ciò è più probabile che accada in quei pazienti con gradi più severi di insufficienza cardiaca, come rispecchiato dall'uso di alte dosi di diuretici dell'ansa, dall'iponatremia o dalla compromissione renale funzionale. In questi pazienti, la terapia deve essere iniziata sotto controllo medico ed i pazienti debbono essere seguiti attentamente ogni volta che la dose di ENALAPRIL HEXAL e/o del diuretico viene aggiustata.

Simili considerazioni possono essere applicate a pazienti con cardiopatia ischemica o con un'affezione cerebrovascolare, in cui un'eccessiva caduta pressoria può determinare infarto miocardico o un accidente cerebrovascolare.

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

Il trattamento con ENALAPRIL HEXAL può dar luogo, in alcuni pazienti affetti da insufficienza cardiaca con pressione arteriosa normale o bassa, ad un ulteriore abbassamento pressorio. Tale effetto è previsto ed in genere non è necessario sospendere il trattamento. Se l'ipotensione diventa sintomatica, si rende necessaria una riduzione della dose e/o l'interruzione del diuretico e/o di ENALAPRIL HEXAL.

Stenosi aortica o della valvola mitrale/cardiomiopatia ipertrofica

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

Compromissione della funzione renale

In caso di compromissione della funzione renale (clearance della creatinina <80 ml/min) il dosaggio iniziale di enalapril deve essere calibrato alla clearance della creatinina del paziente (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione) ed in seguito in funzione della risposta del paziente al trattamento. Il monitoraggio routinario del potassio e della creatinina fanno parte della normale gestione medica di questi pazienti.

L'insufficienza renale è stata riportata in associazione con l'enalapril e si è verificata principalmente in pazienti con insufficienza cardiaca grave e patologia renale di base, inclusa la stenosi dell'arteria renale. Se riconosciuta precocemente ed adeguatamente trattata, l'insufficienza renale associata alla terapia con enalapril è usualmente reversibile.

Alcuni pazienti ipertesi senza alcuna apparente patologia renale preesistente hanno sviluppato aumenti dell'urea ematica e della creatinina quando l'enalapril è stato somministrato in concomitanza ad un diuretico. Possono essere richieste riduzioni del dosaggio di enalapril e/o interruzione del diuretico. Questa circostanza deve chiamare in causa la possibilità di una stenosi dell'arteria renale di base (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego, Ipertensione renovascolare).

Ipertensione renovascolare

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

Trapianto di Rene

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

Insufficienza epatica

Raramente gli ACE-inibitori sono stati associati con una sindrome che inizia con ittero colestatico o epatite e progredisce fino a necrosi epatica fulminante e (talvolta) decesso. Il meccanismo di tale sindrome non è noto. I pazienti che assumono ACE-inibitori e sviluppano ittero o marcati aumenti degli enzimi epatici devono interrompere l'ACE-inibitore ed essere sottoposti ad adeguato follow-up medico.

Neutropenia/agranulocitosi

In pazienti trattati con ACE-inibitori sono state segnalate neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia ed anemia. Nei pazienti con funzione renale normale e privi di complicazioni, la neutropenia si verifica raramente. L'enalapril deve essere utilizzato con estrema cautela in pazienti con patologie del collagene a livello vascolare, terapia immunosoppressiva, trattamenti con allopurinolo o procainamide o una associazione di queste complicazioni, specie se vi è una preesistente compromissione della funzione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni serie che in alcuni casi non hanno risposto alla terapia antibiotica intensiva. In caso di utilizzazione di enalapril in questi pazienti si consiglia il monitoraggio periodico dei leucociti ed i pazienti devono essere istruiti a riportare qualsiasi segno di infezione.

Ipersensibilità/edema angioneurotico

Edema angioneurotico del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe è stato riportato in pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, incluso Enalapril Hexal. Questo può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. In tali casi, Enalapril Hexal deve essere prontamente sospeso e si deve istituire un appropriato monitoraggio per assicurarsi della completa regressione dei sintomi prima di dimettere il paziente. Anche nei casi in cui l'edema è limitato alla sola lingua, senza sofferenza respiratoria, i pazienti possono richiedere un'osservazione prolungata in quanto il trattamento con antistaminici e cortisonici può non essere sufficiente.

Molto raramente, sono stati riportati casi di decesso causati da angioedema associato con edema laringeo o edema della lingua. E' probabile che si verifichi ostruzione delle vie respiratorie nei pazienti in cui risultano coinvolte la lingua, glottide o laringe, soprattutto in caso di positività all'anamnesi per interventi chirurgici alle vie respiratorie. Qualora siano interessate lingua, glottide o laringe, ed è probabile che si verifichi un'ostruzione delle vie aeree, deve essere prontamente somministrata una appropriata terapia come adrenalina 1:1000 sottocute (da 0,3 a 0,5 ml) e/o deve essere assicurato il mantenimento della pervietà delle vie aeree.

È stato riportato che pazienti di razza nera che ricevono ACE-inibitori, rispetto a quelli non di razza nera, hanno una incidenza più elevata di angioedema.

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

Reazioni anafilattoidi durante desensibilizzazione agli imenotteri

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

Reazioni anafilattoidi in corso di aferesi LDL

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

Pazienti in emodialisi

Sono state riportate reazioni anafilattoidi in pazienti dializzati con membrane ad alto flusso (ad es. AN 69®) e trattati allo stesso tempo con un ACE inibitore. Per tali pazienti si deve prendere in considerazione l'uso di un diverso tipo di membrana dialitica o una classe differente di agenti antiipertensivi.

Ipoglicemia

Nei pazienti diabetici trattati con antidiabetici orali o insulina, il controllo della glicemia deve essere monitorato strettamente specialmente durante il primo mese di trattamento con un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione, Antidiabetici).

Tosse

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

Chirurgia/Anestesia

Nei pazienti sottoposti ad interventi di alta chirurgia o durante anestesia con agenti che provocano ipotensione, l'enalapril blocca la formazione di angiotensina II secondaria al rilascio compensatorio di renina. L'ipotensione che si manifesta in questi casi può essere corretta mediante espansione della volemia.

Iperpotassiemia

In alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso enalapril, sono stati osservati aumenti del potassio sierico. I pazienti a rischio di sviluppare iperpotassiemia comprendono quelli con insufficienza renale, peggioramento della funzione renale, età >70 anni, diabete mellito, evento intercorrente, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica e uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (per es. spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride) integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio; od i pazienti che assumono altri farmaci associati con aumenti di potassio sierico (per es., eparina).

L'uso degli integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, o sostituti del sale contenenti potassio particolarmente nei pazienti con funzionalità renale compromessa può portare ad un aumento significativo del potassio sierico. L'iperpotassiemia può causare aritmie gravi talvolta fatali. Se si ritiene appropriato l'uso concomitante di enalapril e uno qualsiasi dei farmaci suddetti, si deve prestare cautela e si raccomanda il monitoraggio frequente del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione).

Litio

Generalmente l'associazione di litio ed enalapril non è raccomandata (vedere 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione).

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, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 Interazioni e 5.1 Proprietà farmacodinamiche).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con 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.

Lattosio

Enalapril Hexal contiene lattosio e pertanto i pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi di Lapp o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo farmaco.

Enalapril Hexal contiene meno di 200 mg di lattosio per compressa.

Uso pediatrico

Vi è esperienza limitata in termini di efficacia e sicurezza nei bambini ipertesi di età superiore ai 6 anni, ma non vi è alcuna esperienza per le altre indicazioni. Sono disponibili dati limitati di farmacocinetica nei bambini al di sopra dei 2 mesi (vedere anche 4.2 Posologia e modo di somministrazione, 5.1 Proprietà farmacodinamiche e 5.2 Proprietà farmacocinetiche). ENALAPRIL HEXAL non è raccomandato nei bambini per indicazioni diverse dall'ipertensione.

ENALAPRIL HEXAL non è raccomandato nei neonati e nei pazienti pediatrici con velocità di filtrazione glomerulare $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ poiché non vi sono dati al riguardo (vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

Gravidanza e allattamento

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

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

L'uso di enalapril non è raccomandato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6 Gravidanza e allattamento e 5.2. Proprietà farmacocinetiche).

Differenze etniche

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Diuretici risparmiatori di potassio ed integratori di potassio

Gli ACE-inibitori riducono la perdita di potassio indotta dai diuretici. I diuretici risparmiatori di potassio (per es., spironolattone, eplerenone, triamterene ed amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono portare ad aumenti significativi del potassio sierico. Se l'uso concomitante è indicato a causa di dimostrata ipopotassiemia, essi devono essere utilizzati con cautela e con un monitoraggio frequente del potassio sierico (vedere 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

Diuretici (tiazidici o diuretici di ansa)

Il precedente trattamento con alte dosi di diuretici può dare luogo a deplezione della volemia ed a rischio di ipotensione quando si inizia la terapia con enalapril (vedere 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego). Gli effetti ipotensivi possono essere ridotti dall'interruzione dei diuretici, dall'aumento della volemia o dall'assunzione di sali o instaurando una terapia con enalapril a bassa dose.

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 Controindicazioni, 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego e 5.1 Proprietà farmacodinamiche).

Altri agenti antiipertensivi

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

Litio

Nel corso di somministrazione concomitante di litio ed ACE-inibitori sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche del litio ed episodi di tossicità da litio. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare ulteriormente i livelli del litio ed aumentare il rischio di tossicità da litio con gli ACE-inibitori. L'uso di enalapril con il litio non è raccomandato, ma se l'associazione è necessaria, si deve eseguire un attento monitoraggio dei livelli del litio sierico (vedere 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

Antidepressivi triciclici/Antipsicotici/Anestetici/Narcotici

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

Farmaci antiinfiammatori non-steroidi (FANS)

La somministrazione cronica con FANS può ridurre l'effetto antipertensivo di un ACE inibitore.

I FANS (inclusi gli inibitori della COX-2) e ACE inibitori esercitano un effetto additivo sull'aumento del potassio sierico, che può portare ad un peggioramento della funzione renale. Questi effetti sono di solito reversibili. Raramente, si può verificare insufficienza renale acuta specialmente in pazienti con compromissione della funzione renale (come nei pazienti anziani o in pazienti volume depleti, inclusi quelli in terapia diuretica). I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale all'inizio della terapia concomitante e periodicamente, successivamente.

Oro

In pazienti in terapia con oro iniettabile (sodio aurotiomalato) e terapia concomitante con ACE inibitori incluso enalapril sono state riportate raramente reazioni nitroidi (i sintomi includono arrossamento del viso, nausea, vomito e ipotensione).

Simpaticomimetici

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

Antidiabetici

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

Alcool

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

Acido acetilsalicilico, trombolitici e betabloccanti

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

4.6 Fertilità, Gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso degli ACE inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego). L'uso degli ACE inibitori è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 Controindicazioni e 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

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 antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore.

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

E' noto che nella donna l'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo dell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia), (vedere anche paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza). Si è verificato oligoidramnios materno, che presumibilmente rappresenta una diminuzione della funzionalità renale fetale, e può causare contratture degli arti, deformazioni cranio-facciali e lo sviluppo del polmone ipoplasico.

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 Controindicazioni e 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

Allattamento

Limitati dati di farmacocinetica dimostrano concentrazioni molto basse nel latte materno (vedere paragrafo 5.2: Proprietà farmacocinetiche). Sebbene queste concentrazioni sembrano essere clinicamente irrilevanti, l'uso di Enalapril Hexal in allattamento non è raccomandato per i neonati pretermine e nelle prime settimane dopo il parto, a causa del rischio ipotetico di effetti cardiovascolari e renali e perché non c'è abbastanza esperienza clinica.

Nei neonati più grandi, se ritenuto necessario per la madre, Enalapril Hexal può essere assunto durante l'allattamento, ma in questo caso il neonato deve essere seguito per la possibile comparsa di effetti avversi.

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

Nel caso di guida o di uso di macchinari si deve tenere presente che occasionalmente sono stati segnalati capogiro e faticabilità.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati segnalati per l'enalapril comprendono:

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

Patologie del sistema emolinfopoietico

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

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

Patologie endocrine

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

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: ipoglicemia (vedere 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego, Pazienti diabetici).

Disturbi psichiatrici e patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea, depressione.

Non comune: confusione mentale, sonnolenza, insonnia, nervosismo, parestesie, vertigini.

Raro: alterazioni dell'attività onirica, disturbi del sonno.

Patologie dell'occhio

Molto comune: visione offuscata.

Patologie cardiache e vascolari

Molto comune: capogiro.

Comune: ipotensione (inclusa l'ipotensione ortostatica), sincope, dolore toracico, disritmie, angina pectoris, tachicardia.

Non comune: ipotensione ortostatica, palpitazioni infarto del miocardio o accidente cerebrovascolare*, possibilmente secondario ad ipotensione eccessiva in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

Raro: fenomeno di Raynaud.

Patologie respiratorie toraciche e mediastichiche

Molto comune: tosse.

Comune: dispnea.

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

Raro: infiltrati polmonari, rinite, alveolite allergica/polmonite eosinofila.

Patologie gastrointestinali

Molto comune: nausea.

Comune: diarrea, dolore addominale, disgeusia.

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

Raro: stomatite/ulcere aftose, glossite.

Molto raro: angioedema intestinale.

Patologie epatobiliari

Raro: insufficienza epatica, epatite – epatocellulare o colostatica, epatite inclusa necrosi, colestasi (compreso l'ittero)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: rash, ipersensibilità/edema angioneurotico: sono stati segnalati edema angioneurotico del volto, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o del laringe (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

Non comune: diaforesi, prurito, orticaria, alopecia.

Raro: eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa, necrolisi epidermica tossica, pemfigo, eritroderma.

È stato riportato un complesso sintomatologico che può includere alcune o tutte le seguenti condizioni: febbre, sierosite, vasculite, mialgia/miosite, artralgia/artrite, positività per gli anticorpi antinucleo, VES elevata, eosinofilia e leucocitosi. Possono verificarsi rash, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche.

Patologie renali e urinarie

Non comune: disfunzione renale, insufficienza renale, proteinuria.

Raro: oliguria.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: impotenza.

Raro: ginecomastia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: astenia.

Comune: faticabilità.

Non comune: crampi muscolari, vampate, tinnito, malessere, febbre.

Esami diagnostici

Comune: iperpotassiemia, aumenti della creatinina sierica.

Non comune: aumenti della uremia, iponatremia.

Raro: aumenti degli enzimi epatici, aumenti della bilirubinemia.

*I tassi di incidenza erano comparabili a quelli in placebo e nel gruppo di controllo attivo negli studi clinici

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, www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sono disponibili dati limitati sul sovradosaggio nell'uomo. Le manifestazioni più importanti sono rappresentate da marcata ipotensione, che inizia circa sei ore dopo l'ingestione delle compresse, concomitante al blocco del sistema renina-angiotensina, e stupore. I sintomi associati con il sovradosaggio di ACE inibitori possono includere shock circolatorio, disturbi elettrolitici, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiro, ansia e tosse. Dopo ingestione di 300 mg e 440 mg di enalapril sono stati riportati livelli sierici di enalaprilato rispettivamente di 100 e 200 volte più elevati di quelli in genere osservati dopo dosi terapeutiche.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina
Codice ATC: C09A A02

ENALAPRIL HEXAL (enalapril maleato) è il sale maleato dell'enalapril, un derivato di due aminoacidi, la L-alanina e la L-prolina. L'enzima di conversione dell'angiotensina (Angiotensin Converting Enzyme, ACE) è una peptidildipeptidasi che catalizza la conversione dell'angiotensina I nella sostanza ad azione pressoria, angiotensina II. Dopo l'assorbimento, l'enalapril viene idrolizzato ad enalaprilato, che inibisce l'ACE. L'inibizione dell'ACE dà luogo ad una diminuzione dei livelli plasmatici di angiotensina II, che porta ad un aumento dell'attività reninica plasmatica (dovuto alla rimozione del feedback negativo esercitato sul rilascio della renina) e ad una diminuzione della secrezione di aldosterone.

L'ACE è identico alla chininasi II. Quindi l'enalapril può bloccare anche la degradazione della bradichinina, un potente peptide vasodilatatore. Il ruolo esercitato da questa azione sugli effetti terapeutici dell'enalapril deve tuttavia essere ancora chiarificato.

Il meccanismo attraverso il quale l'enalapril abbassa la pressione arteriosa sembra essere principalmente la soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. D'altra parte l'enalapril è efficace anche nei pazienti con ipertensione a bassa renina.

La somministrazione di enalapril a pazienti ipertesi determina una riduzione della pressione arteriosa sia in clino che in ortostatismo, senza un significativo aumento della frequenza cardiaca.

L'ipotensione posturale sintomatica è infrequente. In alcuni pazienti per ottenere una riduzione ottimale della pressione arteriosa possono essere necessarie diverse settimane di terapia. Una brusca interruzione della terapia con l'enalapril non è stata associata con un aumento rapido della pressione arteriosa.

L'inibizione efficace dell'attività dell'enzima di conversione usualmente inizia dalle 2 alle 4 ore dopo somministrazione orale di una singola dose di enalapril. L'inizio dell'attività antiipertensiva si osserva di solito dopo un'ora e la massima attività viene raggiunta entro 4 - 6 ore dalla somministrazione. La durata dell'effetto è dose-dipendente. Tuttavia, al dosaggio raccomandato gli effetti emodinamici ed antiipertensivi mostrano di continuare per almeno 24 ore.

In studi emodinamici compiuti su pazienti con ipertensione essenziale, la riduzione della pressione arteriosa si è associata ad una riduzione delle resistenze arteriose periferiche con aumento della portata cardiaca e nessuna o minima variazione della frequenza cardiaca. Dopo somministrazione di enalapril vi è stato un aumento del flusso ematico renale; la velocità di filtrazione glomerulare è apparsa invariata. Non sono comparsi segni di ritenzione idrica o sodica. Tuttavia, in pazienti con bassa velocità di filtrazione glomerulare prima del trattamento, questa ha mostrato usualmente un incremento.

In studi clinici a breve termine, in pazienti diabetici e non diabetici nefropatici, dopo la somministrazione di enalapril sono state osservate diminuzioni dell'albuminuria, dell'escrezione urinaria di IgG e della proteinuria totale.

Quando si somministra insieme all'enalapril un diuretico tiazidico, l'effetto sulla riduzione della pressione arteriosa è almeno additivo. L'enalapril può ridurre o prevenire lo sviluppo di una ipopotassiemia tiazidica indotta.

In pazienti con insufficienza cardiaca in terapia con digitale e diuretici, il trattamento con ENALAPRIL HEXAL compresse o iniettabile è stato associato a diminuzione delle resistenze periferiche e della pressione arteriosa. La gittata cardiaca è aumentata, mentre è diminuita la frequenza cardiaca (di solito elevata in pazienti con insufficienza cardiaca). Anche la pressione capillare polmonare di incuneamento si è ridotta. La tolleranza allo sforzo e la gravità dello scompenso, misurati secondo i criteri della New York Heart Association, sono migliorati. Queste azioni si sono mantenute durante la terapia cronica.

In pazienti con insufficienza cardiaca lieve o moderata l'enalapril ha rallentato la progressione della dilatazione/ingrandimento del cuore e dell'insufficienza cardiaca, come evidenziato dalla riduzione dei volumi sistolico e telediastolico del ventricolo sinistro e ha migliorato la frazione di eiezione.

Uno studio, multicentrico, randomizzato, in doppio-cieco, controllato con placebo (Studio di prevenzione SOLVD) ha esaminato una popolazione con disfunzione ventricolare sinistra (LVEF<35%). 4228 pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo (n=2117) o enalapril (n=2111). Nel gruppo placebo, hanno sviluppato insufficienza cardiaca o sono deceduti 818 pazienti (38,6%) rispetto a 630 nel gruppo enalapril (29,8%) (riduzione del rischio: 29%; IC 95%; 21-36%; p<0,001). 518 pazienti nel gruppo placebo (24,5%) e 434 nel gruppo enalapril (20,6%) sono deceduti o sono stati ospedalizzati per peggioramento o inizio di insufficienza cardiaca (riduzione del rischio 20%; IC 95%; 9-30%; p<0,001).

Uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (Studio di trattamento SOLVD) ha preso in esame una popolazione con insufficienza cardiaca congestizia dovuta a disfunzione sistolica (frazione di eiezione <35%). 2569 pazienti in corso di trattamento convenzionale per insufficienza cardiaca sono stati assegnati a caso a ricevere o placebo (n=1284) o enalapril (n=1285). Vi sono stati 510 decessi nel gruppo placebo (39,7%) rispetto a 452 nel gruppo enalapril (35,2%) (riduzione del rischio, 16%; IC 95%, 5-26%; p=0,0036). Vi sono stati 461 decessi cardiovascolari nel gruppo placebo rispetto a 399 nel gruppo enalapril (riduzione del rischio 18%, IC 95%, 6-28%, p<0,002), dovuti principalmente ad una diminuzione dei decessi dovuti ad insufficienza cardiaca ingravescente (251 nel gruppo placebo rispetto a 209 nel gruppo enalapril, riduzione del rischio 22%, IC 95% 6-35%). Un numero minore di pazienti sono deceduti o sono stati ospedalizzati per insufficienza cardiaca ingravescente (736 nel gruppo placebo e 613 nel gruppo enalapril; riduzione del rischio, 26%; IC 95%, 18-34%; p<0,0001). Globalmente, nello studio SOLVD, in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, ENALAPRIL HEXAL ha ridotto il rischio di infarto del miocardio del 23% (IC 95%, 11-34%; p<0,001) e ha ridotto il rischio di ospedalizzazione per angina pectoris instabile del 20% (IC 95%, 9-29%; p<0,001).

Vi è esperienza d'uso limitata in pazienti pediatriche ipertesi di età superiore ai 6 anni. In uno studio clinico su 110 pazienti pediatriche ipertesi dai 6 ai 16 anni con peso corporeo ≥ 20 kg ed un tasso di filtrazione glomerulare >30 ml/min/1,73 m², ai pazienti con peso corporeo <50 kg sono stati somministrati 0,625, 2,5 o 20 mg di enalapril/die ed ai pazienti con peso corporeo ≥ 50 kg sono stati somministrati 1,25, 5 o 40 mg di enalapril/die. La somministrazione di enalapril una volta al giorno ha abbassato la misura del valore di valle della pressione arteriosa secondo una funzione dose-dipendente. L'efficacia antiipertensiva dose-dipendente di enalapril è risultata essere costante per tutti i sottogruppi (età, stadio di Tanner, sesso, razza). Le dosi più basse studiate, 0,625 mg e 1,25 mg, corrispondenti ad una media di 0,02 mg/kg in monosomministrazione giornaliera, non hanno tuttavia apparentemente mostrato una risposta antiipertensiva costante. Il maggior dosaggio studiato è stato di 0,58 mg/kg (fino a 40 mg) in monosomministrazione giornaliera. Il profilo degli eventi avversi per i pazienti pediatriche non è diverso da quello osservato nei pazienti adulti.

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 una anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito di tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VANEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito di 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 ipoensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per altri ACE-inibitori 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 alla terapia standard di un ACE inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con il diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'enalapril per via orale è rapidamente assorbito; il picco di concentrazione sierica di enalapril viene raggiunto entro un'ora dalla somministrazione. Basandosi sulla quantità escreta con le urine, la percentuale di assorbimento di enalapril da ENALAPRIL HEXAL compresse è approssimativamente del 60%. L'assorbimento dell'enalapril per via orale non è influenzato dalla presenza di alimenti a livello del tratto gastrointestinale.

Dopo l'assorbimento l'enalapril per via orale viene rapidamente ed in larga misura idrolizzato ad enalaprilato, un potente inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Il picco di concentrazione sierica di enalaprilato si verifica circa 4 ore dopo una dose orale di enalapril. L'emivita effettiva di accumulo di enalaprilato, dopo multiple dosi di enalapril, è di 11 ore. In individui con funzione renale normale, le concentrazioni sieriche di enalaprilato allo stato stazionario sono state raggiunte dopo 4 giorni di trattamento.

Distribuzione

Nell'ambito di un range di concentrazioni rilevanti da un punto di vista terapeutico, l'enalaprilato che si lega alle proteine plasmatiche umane non supera il 60%.

Biotrasformazione

Eccetto che per la conversione ad enalaprilato, non ci sono evidenze di un metabolismo significativo di enalapril.

Eliminazione

L'enalaprilato viene eliminato essenzialmente per via renale. I principali composti nelle urine sono l'enalaprilato, che rappresenta il 40% della dose, e l'enalapril immodificato (circa il 20%).

Compromissione della funzione renale

L'esposizione ad enalapril ed enalaprilato è aumentata in pazienti con insufficienza renale. In pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina 40-60 ml/min), l'AUC di enalaprilato allo stadio stazionario è risultata di due volte maggiore rispetto a pazienti con funzione renale normale dopo somministrazione di 5 mg una volta al giorno. L'emivita effettiva di enalaprilato dopo dosi multiple di enalapril maleato risulta prolungata a questo stadio dell'insufficienza renale ed il tempo necessario a raggiungere lo stadio stazionario è maggiore (vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione). L'enalaprilato può essere rimosso dalla circolazione generale attraverso emodialisi. La clearance della dialisi è di 62 ml/min.

Bambini e adolescenti

Uno studio di farmacocinetica a dose multipla è stato condotto su 40 pazienti pediatriche ipertesi di sesso maschile e femminile da 2 mesi a ≤ 16 anni dopo somministrazione orale giornaliera di enalapril maleato da 0,07 a 0,14 mg/kg. Non vi sono state importanti differenze nella farmacocinetica di enalaprilato nei bambini rispetto a quanto osservato in dati storici sugli adulti. I dati indicano un aumento dell'AUC (normalizzata al dosaggio per peso corporeo) con l'aumento dell'età; non viene tuttavia osservato un aumento dell'AUC quando i dati vengono normalizzati per area di superficie corporea. Allo stato stazionario, l'emivita media effettiva di accumulo di enalaprilato è risultata di 14 ore.

Allattamento

Dopo una singola dose orale di 20 mg in 5 donne nel postpartum, il valore medio del picco di enalapril nel latte era 1,7µg/L (intervallo 0,54 a 5,9 µg/L) dopo 4-6 ore dalla dose. Il valore medio del picco di enalaprilat era 1,7µg/L (intervallo 1,2 a 2,3µg/L); i picchi si verificavano in momenti diversi nel periodo di 24 ore. Usando i dati del livello di picco nel latte la massima quantità ingerita stimata da un neonato allattato esclusivamente al seno sarebbe circa 0,16% della dose materna aggiustata per il peso. Una donna che aveva preso una dose orale di 10 mg al giorno di enalapril per 11 mesi aveva livelli di picco di enalapril nel latte di 2 µg/L 4 ore dopo la dose e livelli di picco di enalaprilat di 0,75 µg/L circa 9 ore dopo la dose. La quantità totale di enalapril ed enalaprilat dosata nel latte durante il periodo di 24 ore era 1,44 µg/L and 0,63 µg/L rispettivamente. I livelli di enalaprilat nel latte erano irrilevabili (<0.2µg/L) 4 ore dopo una singola dose di enalapril 5 mg in una madre e 10 mg in due madri; i livelli di enalapril non erano determinati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici di sicurezza non mettono in rilievo rischi speciali per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dose ripetuta, genotossicità e potenziale cancerogeno. Studi di tossicità riproduttiva suggeriscono che l'enalapril non ha effetti sulla fertilità e sulla performance riproduttiva nel ratto e non è teratogeno. In uno studio in cui il farmaco è stato somministrato a ratti femmina prima dell'accoppiamento fino alla gestazione, si è verificato un aumento nel tasso di decessi nella prole durante l'allattamento. E' stato dimostrato che il composto attraversa la barriera placentare ed è escreto nel latte materno. Gli inibitori degli enzimi convertitori dell'angiotensina, come classe, hanno mostrato di essere fetotossici (provocando danni e/o morte del feto) se somministrati durante il secondo o il terzo trimestre.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ciascuna compressa da 5 mg contiene: sodio bicarbonato; lattosio monoidrato; amido di mais; talco, idrossipropilcellulosa e magnesio stearato.

Ciascuna compressa da 20 mg contiene: sodio bicarbonato; lattosio monoidrato; amido di mais; ferro ossido rosso; ferro ossido giallo, magnesio stearato e talco.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

A confezionamento integro: 3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono interamente protette da un foglio di alluminio. Per rimuovere la compressa dal suo alveolo premere sull'alluminio non stampato: la compressa uscirà dal suo alveolo dal lato opposto.

ENALAPRIL HEXAL 5 mg compresse: blister alluminio/alluminio da 28 e 30 compresse
ENALAPRIL HEXAL 20 mg compresse: blister alluminio/alluminio da 14 e 30 compresse

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hexal Spa – Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ENALAPRIL HEXAL 5 mg compresse: 28 cpr	AIC n. 036228017
ENALAPRIL HEXAL 20 mg compresse: 14 cpr	AIC n. 036228031
ENALAPRIL HEXAL 5 mg compresse, 30 cpr	AIC n. 036228029
ENALAPRIL HEXAL 20 mg compresse, 30 cpr	AIC n. 036228043

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

30 giugno 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco