

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enapren 5 mg compresse
Enapren 20 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Enapren 5 mg
Ogni compressa contiene 5 mg di enalapril maleato.
Eccipiente: ogni compressa contiene 196 mg di lattosio monoidrato.

Enapren 20 mg
Ogni compressa contiene 20 mg di enalapril maleato.
Eccipiente: ogni compressa contiene 147 mg di lattosio monoidrato.

Eccipiente(i) con effetti noti:

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

5 mg
bianca, di forma rotonda, con segno di frattura su un lato* e con impresso 712 sull'altro.

20 mg
color pesca, di forma rotonda, con segno di frattura in quarti su un lato* e con impresso 714 sull'altro.

* Il segno di frattura ha solo lo scopo di facilitare la rottura per rendere più agevole l'assunzione per os e non ha lo scopo di dividere la compressa in dosi uguali.

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 il paragrafo 5.1.)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Gli alimenti non interferiscono con l'assorbimento di Enapren compresse.

La dose deve essere adattata al profilo del paziente (vedere il paragrafo 4.4) e della risposta pressoria.

Popolazione pediatrica

L'esperienza di utilizzo di Enapren nelle sperimentazioni cliniche su pazienti pediatrici ipertesi è limitata (vedere i paragrafi 4.4, 5.1 e 5.2).

Ipertensione

La dose iniziale è di 5 mg fino a un massimo di 20 mg, a seconda del grado di ipertensione e delle condizioni del paziente (vedere più avanti). Enapren 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, con deplezione di sali e/o ipovolemia, scompenso cardiaco o ipertensione grave) possono andare incontro a 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 ipovolemia e rischio di ipotensione quando si inizia la terapia con enalapril. In tali pazienti è raccomandata una dose iniziale uguale o inferiore a 5 mg. Se possibile, la terapia diuretica deve essere interrotta per 2-3 giorni prima di iniziare la terapia con Enapren. Si devono monitorare la funzionalità renale e 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, Enapren viene utilizzato insieme a diuretici e, ove appropriato, a digitalici o betabloccanti. La dose iniziale di Enapren 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 con Enapren per l'insufficienza cardiaca, o dopo un suo efficace 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.

Tabella 1: Titolazione del Dosaggio di Enapren suggerito 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 e in quelli con funzionalità renale compromessa devono essere seguite opportune precauzioni (vedere il paragrafo 4.4).

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

Dosaggio nell'insufficienza renale

In generale, gli intervalli fra le somministrazioni di enalapril devono essere prolungati e/o la dose ridotta.

Tabella 2: Dosaggio nell'insufficienza renale

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 il paragrafo 4.4. 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 funzionalità renale del paziente anziano (vedere il paragrafo 4.4).

Uso pediatrico

Per pazienti in grado di deglutire le compresse, la dose deve essere adattata 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. Enapren viene somministrato una volta al giorno. La dose deve essere calibrata 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 il paragrafo 4.4).

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

Modo di somministrazione

Uso orale.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad altri ACE-inibitori.
- Storia di angioedema associato alla terapia con ACE-inibitori.
- Angioedema ereditario o idiopatico.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- L'uso concomitante di Enapren con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Ipotensione sintomatica

Raramente è stata riscontrata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata. In pazienti ipertesi in terapia con Enapren, l'ipotensione sintomatica è più probabile che si verifichi se il paziente è ipovolemico, ad esempio coloro che sono trattati con diuretici, pazienti a dieta iposodica, pazienti emodializzati, pazienti affetti da diarrea o vomito (vedere i paragrafi 4.5 e 4.8). 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 della funzionalità renale. In questi pazienti, la terapia deve essere iniziata sotto controllo medico e i pazienti devono essere seguiti attentamente ogni volta che la dose di Enapren e/o del diuretico viene aggiustata.

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

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

Il trattamento con Enapren può dar luogo, in alcuni pazienti affetti da insufficienza cardiaca con pressione arteriosa normale o bassa, a 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 Enapren.

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 devono essere evitati in caso di shock cardiogeno e ostruzione emodinamica significativa.

Compromissione della funzionalità renale

In caso di compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina <80 ml/min) il dosaggio iniziale di enalapril deve essere calibrato alla clearance della creatinina del paziente (vedere il paragrafo 4.2) e 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 e 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 il paragrafo 4.4. Iperensione renovascolare).

Iperensione renovascolare

In pazienti affetti da stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria dell'unico rene funzionante trattati con ACE-inibitori c'è un rischio aumentato di ipotensione e insufficienza renale. La perdita della funzionalità 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 funzionalità renale.

Trapianto di rene

Non vi è esperienza clinica riguardante la somministrazione di Enapren in pazienti con trapianto di rene recente. Il trattamento con Enapren 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 e anemia. In pazienti con funzionalità 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 funzionalità 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 e i pazienti devono essere istruiti a segnalare 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 Enapren. Questo può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. In tali casi, Enapren 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 segnalati casi di decesso causati da angioedema associato con edema laringeo o edema della lingua. È probabile che si verifichi ostruzione delle vie respiratorie in pazienti in cui risultano coinvolte la lingua, la glottide o la 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 1:1.000 sottocute (da 0,3 ml a 0,5 ml) e/o deve essere assicurato il mantenimento della pervietà delle vie aeree.

È stato segnalato che pazienti neri che ricevono ACE-inibitori, rispetto a quelli non neri, 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 il paragrafo 4.3).

I pazienti che ricevono la somministrazione concomitante di un ACE inibitore e di una terapia con un inibitore di mTOR (bersaglio della rapamicina nei mammiferi) (ad es., temsirolimus, sirolimus, everolimus) possono avere un rischio aumentato di angioedema.

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 dextran-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 segnalate 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

I pazienti diabetici trattati con antidiabetici orali o insulina che iniziano la terapia con un ACE-inibitore devono essere avvisati di controllare attentamente se si verifica ipoglicemia, specie durante il primo mese di uso concomitante (vedere il paragrafo 4.5).

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

In pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore 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 aumento della volemia.

Iperkaliemia

In alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso enalapril, sono stati osservati aumenti del potassio sierico. Fattori di rischio per lo sviluppo di iperkaliemia comprendono insufficienza renale, peggioramento della funzionalità renale, l'età (>70 anni), diabete mellito, eventi che sopraggiungono, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica, e l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (ad es., spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio; o l'assunzione concomitante di altri farmaci associati con aumenti di potassio sierico (per es., eparina). Soprattutto in pazienti con funzionalità renale compromessa, l'uso di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio può portare a un aumento significativo del potassio sierico. L'iperkaliemia può causare aritmie serie, talvolta fatali. Se si ritiene adeguato l'uso concomitante di enalapril e uno qualsiasi dei farmaci suddetti, questi devono essere usati con cautela e con frequente monitoraggio del potassio sierico (vedere il paragrafo 4.5).

Litio

Generalmente l'associazione di litio ed enalapril non è raccomandata (vedere il paragrafo 4.5).

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

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Lattosio

Enapren contiene lattosio e pertanto i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale. Enapren contiene meno di 200 mg di lattosio per compressa.

Popolazione pediatrica

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 in bambini di età superiore a 2 mesi (vedere anche i paragrafi 4.2, 5.1 e 5.2). Enapren non è raccomandato nei bambini per indicazioni diverse dall'ipertensione.

Enapren non è raccomandato nei neonati e nei pazienti pediatrici con velocità di filtrazione glomerulare <30 ml/min/1,73 m² poiché non vi sono dati a tal riguardo (vedere il paragrafo 4.2).

Gravidanza

La terapia con ACE-inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza. A meno che la prosecuzione della terapia con ACE-inibitori sia ritenuta indispensabile, i pazienti che intendono avere una gravidanza devono essere passati a una terapia anti-ipertensiva alternativa che abbia un documentato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori deve essere immediatamente interrotto, e, se necessario, si deve iniziare una terapia alternativa (vedere i paragrafi 4.3 e 4.6).

Differenze etniche

Come con altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, l'enalapril sembra essere meno efficace nell'abbassare la pressione sanguigna in persone nere, piuttosto che in persone non nere, probabilmente a causa di una alta prevalenza di bassi livelli di renina nella popolazione ipertesa nera.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

Diuretici risparmiatori di potassio 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 ipokaliemia, essi devono essere utilizzati con cautela e con un monitoraggio frequente del potassio sierico (vedere il paragrafo 4.4).

Diuretici (tiazidici o diuretici di ansa)

Il precedente trattamento con alte dosi di diuretici può dare luogo a deplezione della volemia e a rischio di ipotensione quando si inizia la terapia con enalapril (vedere il paragrafo 4.4). 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.

Altri agenti antiipertensivi

L'uso concomitante di questi medicinali può aumentare l'effetto ipotensivo di enalapril. L'uso concomitante con nitroglicerina e altri nitrati o altri vasodilatatori può ridurre ulteriormente la pressione arteriosa.

Litio

Nel corso di somministrazione concomitante di litio ed ACE-inibitori sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche del litio ed episodi di tossicità da litio. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare ulteriormente i livelli del litio e 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 il paragrafo 4.4).

Antidepressivi triciclici/Antipsicotici/Anestetici/Narcotici

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

Farmaci antiinfiammatori non-steroidi (FANS) inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (COX-2).

I farmaci antiinfiammatori non-steroidi (FANS) inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (COX-2 inibitori) possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi. Pertanto, l'effetto antiipertensivo di antagonisti dei recettori dell'angiotensina II o ACE-inibitori può essere attenuato dai FANS inclusi gli inibitori selettivi della COX-2.

La somministrazione concomitante di FANS (inclusi i COX-2 inibitori) e antagonisti dei recettori dell'angiotensina II o ACE-inibitori ha un effetto additivo sull'aumento del potassio sierico e può dare luogo a deterioramento della funzionalità renale. Tali effetti sono usualmente reversibili. Raramente può verificarsi insufficienza renale acuta, specialmente in pazienti con compromissione della funzionalità renale (come gli anziani o i pazienti che sono volume depleti, compresi quelli in terapia diuretica). Pertanto, l'associazione deve essere somministrata con cautela in pazienti con compromissione della funzionalità renale. I pazienti devono essere idratati in modo adeguato e si deve prendere in considerazione il monitoraggio della funzionalità renale da effettuarsi dopo l'inizio della terapia concomitante e successivamente da effettuarsi periodicamente.

Auroterapia

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

Inibitori del bersaglio della rapamicina nei mammiferi (mTOR)

I pazienti che assumono una terapia concomitante con un inibitore di mTOR (ad es., temsirolimus, sirolimus, everolimus) possono avere un rischio aumentato di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

Simpaticomimetici

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

Antidiabetici

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

Alcool

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

Acido acetilsalicilico, trombolitici e betabloccanti

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

Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati effettuati soltanto negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

ACE-inibitori:

L'uso di ACE-inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4).

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità successivo all'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non è stata conclusiva; tuttavia un piccolo aumento del rischio non può essere escluso. A meno che la prosecuzione della terapia con ACE-inibitori sia ritenuta indispensabile, i pazienti che intendono avere una gravidanza devono passare a una terapia anti-ipertensiva alternativa che abbia un documentato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza.

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

L'esposizione alla terapia con ACE-inibitori durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza è nota per indurre fetotossicità nell'uomo (diminuzione della funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo dell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia), (vedere paragrafo 5.3). Ci sono stati casi di oligoidramnios, che presumibilmente indica una diminuzione della funzionalità renale fetale e che può provocare contratture degli arti, deformazioni cranio-facciali e sviluppo di ipoplasia polmonare.

In caso di esposizione a ACE-inibitori a partire dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri hanno assunto ACE-inibitori devono essere strettamente monitorati per ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

Limitati dati di farmacocinetica dimostrano concentrazioni molto basse nel latte materno (vedere il paragrafo 5.2). Sebbene queste concentrazioni sembrano essere clinicamente irrilevanti l'uso di Enapren durante l'allattamento non è raccomandato per neonati pretermine e nelle prime settimane dopo il parto, a causa del rischio ipotetico di effetti cardiovascolari e renali e perché non vi è sufficiente esperienza clinica. Nel caso di neonati più grandi l'uso di Enapren durante l'allattamento può essere preso in considerazione se questo trattamento è necessario per la madre 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 stanchezza.

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati con enalapril negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing:

Tabella 3. Effetti indesiderati di Enapren

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>			Anemia (comprese anemia aplastica ed emolitica)	Neutropenia, diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito, trombocitopenia, agranulocitosi, depressione del midollo osseo, pancitopenia, linfadenopatia, malattie autoimmuni		

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<i>Patologie endocrine</i>						Sindrome da secrezione inappropriata di ormone antidiuretico (SIADH)
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>			Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4)			
<i>Disturbi psichiatrici</i>		Depressione	Confusione, nervosismo, insonnia	Alterazioni dell'attività onirica, disturbi del sonno		
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Capogiro	Cefalea, sincope, alterazione del gusto	Sonnolenza, parestesie, vertigini			
<i>Patologie dell'occhio</i>	Visione offuscata					
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>			Tinnito			
<i>Patologie cardiache</i>		Dolore toracico, disturbi del ritmo, angina pectoris, tachicardia	Palpitazioni, infarto del miocardio o accidente cerebrovascolare*, possibilmente secondari ad ipotensione eccessiva in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)			
<i>Patologie vascolari</i>		Ipotensione, (compresa ipotensione ortostatica)	Rossore, ipotensione ortostatica,	Fenomeno di Raynaud		
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Tosse	Dispnea	Rinorrea, mal di gola e raucedine, broncospasmo/ asma	Infiltrati polmonari, rinite, alveolite allergica/polmonite eosinofila		

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie gastrointestinali	Nausea	Diarrea, dolore addominale	Ileo, pancreatite, vomito, dispepsia, stipsi, anoressia, irritazioni gastriche, bocca secca, ulcera peptica	Stomatite/ulcere aftose, glossite	Angioedema intestinale	
Patologie epatobiliari				Insufficienza epatica, epatite – epatocellulare o colestatica, epatite inclusa necrosi, colestasi (compreso l'ittero)		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea, ipersensibilità a/edema angioneurotico: sono stati segnalati edema angioneurotico del volto, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe (vedere paragrafo 4.4)	Diaforesi, prurito, orticaria, alopecia	Eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa, necrolisi epidermica tossica, pemfigo, eritroderma		È stato segnalato un complesso sintomatologico che può includere alcune o tutte le seguenti condizioni: febbre, sierosite, vasculite, mialgia/miosite, artralgia/artrite, positività per gli anticorpi antinucleo, VES elevata, eosinofilia e leucocitosi. Possono verificarsi eruzione cutanea, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Crampi muscolari			
Patologie renali e urinarie			Disfunzione renale, insufficienza renale, proteinuria	Oliguria		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Impotenza	Ginecomastia		

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Astenia	Stanchezza	Malessere, febbre			
<i>Esami diagnostici</i>		Iperkaliemia, aumenti della creatinina sierica	Aumenti della uremia, iponatremia	Aumenti degli enzimi epatici, aumenti della bilirubinemia		

* I tassi d'incidenza erano comparabili con quelli riportati nei gruppi placebo e nei gruppi 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 all'indirizzo: 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 al sovradosaggio con 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 il paragrafo 4.4). Per la bradicardia refrattaria alla terapia è indicato il trattamento con pace-maker. Segni vitali, elettroliti sierici e concentrazioni della creatinina devono essere in monitoraggio continuo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina
Codice ATC: C09A A02

Enapren (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 Enapren può bloccare anche la degradazione della bradichinina, un potente peptide vasodilatatore. Il ruolo esercitato da questa azione sugli effetti terapeutici di Enapren deve tuttavia essere ancora chiarificato.

Meccanismo d'azione

Sebbene il meccanismo attraverso il quale Enapren abbassa la pressione arteriosa sembra essere principalmente la soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, Enapren è efficace anche nei pazienti con ipertensione a bassa renina.

Effetti farmacodinamici

La somministrazione di Enapren 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 Enapren 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, alla dose raccomandata gli effetti emodinamici e 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 a una riduzione delle resistenze arteriose periferiche con aumento della portata cardiaca e nessuna o minima variazione della frequenza cardiaca. Dopo somministrazione di Enapren 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 a Enapren un diuretico tiazidico, l'effetto sulla riduzione della pressione arteriosa è almeno additivo. Enapren può ridurre o prevenire lo sviluppo di una ipopotassiemia tiazide indotta.

In pazienti con insufficienza cardiaca in terapia con digitale e diuretici, il trattamento con Enapren 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.

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

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. VANEPHRON-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.

Efficacia e sicurezza clinica

Uno studio, multicentrico, randomizzato, in doppio-cieco, controllato con placebo (Studio di prevenzione SOLVD) ha esaminato una popolazione con disfunzione ventricolare sinistra (LVEF<35 %). 4.228 pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo (n=2.117) 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 %). 2.569 pazienti in corso di trattamento convenzionale per insufficienza cardiaca sono stati assegnati a caso a ricevere o placebo (n=1284) o enalapril (n=1.285). 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 a insufficienza cardiaca ingrossante (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 ingrossante (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, Enapren 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).

Popolazione pediatrica

Vi è esperienza d'uso limitata in pazienti pediatrici ipertesi di età superiore a 6 anni. In uno studio clinico su 110 pazienti pediatrici ipertesi da 6 a 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 a una media di 0,02 mg/kg in monosomministrazione giornaliera, non hanno tuttavia apparentemente mostrato una risposta antiipertensiva costante. La massima dose studiata è stata di 0,58 mg/kg (fino a 40 mg) in monosomministrazione giornaliera. Il profilo degli eventi avversi per i pazienti pediatrici non è diverso da quello osservato nei pazienti adulti.

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 Enapren compresse è approssimativamente del 60 %. L'assorbimento di Enapren 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 e in larga misura idrolizzato a 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 dosi multiple di enalapril per via orale, è di 11 ore. In individui con funzionalità renale normale, le concentrazioni sieriche di enalaprilato allo stato stazionario sono state raggiunte dopo 4 giorni di trattamento.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

Fatta eccezione per la conversione a 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 %).

Danno 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 funzionalità renale normale dopo somministrazione di 5 mg una volta al giorno. In pazienti con danno renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min), l'AUC è aumentata approssimativamente di otto volte. L'emivita effettiva di enalaprilato dopo dosi multiple di enalapril maleato risulta prolungata a questo stadio dell'insufficienza renale e il tempo necessario a raggiungere lo stadio stazionario è maggiore (vedere il paragrafo 4.2). 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 pediatrici 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 alla dose 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 cinque donne nel periodo post partum il livello medio di picco di enalapril nel latte è stato di 1,7 µg/L (intervallo da 0,54 a 5,9 µg/L) da 4 a 6 ore dopo la dose. Il livello medio di picco di enalaprilato è stato di 1,7 µg/L (intervallo da 1,2 a 2,3 µg/L); i picchi si sono verificati a tempi diversi nel periodo di 24 ore. Usando i dati dei livelli di picco nel latte, l'assunzione massima stimata di un neonato allattato esclusivamente al seno sarebbe circa 0,16 % del dosaggio materno aggiustato per il peso. Una donna che aveva assunto per os enalapril 10 mg al giorno per 11 mesi aveva livelli di picco di enalapril nel latte di 2 µg/L 4 ore dopo una dose e livelli di picco di enalaprilato di 0,75 µg/L 9 ore circa dopo la dose. Il quantitativo totale di enalapril e enalaprilato misurato nel latte durante il periodo di 24 ore era rispettivamente di 1,44 µg/L e 0,63 µg/L.

I livelli di enalaprilato nel latte non erano misurabili (<0,2 µg/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 sono stati 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. È 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

Idrogenocarbonato di sodio

Amido di mais

Amido di mais pregelatinizzato

Magnesio stearato

Lattosio monoidrato

Ferro ossido rosso (E172) – soltanto le compresse da 20 mg

Ferro ossido giallo (E172) – soltanto le compresse da 20 mg

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse di Enapren da 5 mg sono disponibili in blister di alluminio contenente 2, 14, 20, 28, 28 x 1, 30, 49 x 1, 50, 60, 98 o 100 compresse.

Le compresse di Enapren da 20 mg sono disponibili in blister di alluminio contenente 10, 14, 20, 28, 28 x 1, 30, 49 x 1, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 o 500 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MERCK SHARP & DOHME LIMITED
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire, Gran Bretagna

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

28 compresse 5 mg	025682042
14 compresse 20 mg	025682028
28 compresse 20 mg	025682079

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:
Enapren 5 mg compresse: 27 Aprile 1987
Enapren 20 mg compresse: 12 Marzo 1985

Data dell'ultimo rinnovo: 17 Novembre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO