

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

**Enalapril Teva Italia 5 mg compresse**  
**Enalapril Teva Italia 20 mg compresse**

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 5 mg di enalapril maleato.  
Eccipiente con effetto noto: ogni compressa contiene 129 mg di lattosio monoidrato.

Ogni compressa contiene 20 mg di enalapril maleato.  
Eccipiente con effetto noto: ogni compressa contiene 117 mg di lattosio monoidrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa.

**Enalapril Teva Italia 5 mg compresse**  
Compresse di forma rotonda, biconvesse, di colore bianco, con linea di frattura su un lato e bordo smussato.  
Diametro di circa 7 mm.  
La compressa può essere divisa in dosi uguali.

**Enalapril Teva Italia 20 mg compresse**  
Compresse di forma rotonda, biconvesse, di colore arancio chiaro con singole macchie, con linea di frattura su un lato e bordo smussato.  
Diametro di circa 7 mm.  
La compressa può essere divisa in dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento dell'ipertensione
- Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica
- Prevenzione dell'insufficienza cardiaca sintomatica nei pazienti con disfunzione asintomatica del ventricolo sinistro (frazione di eiezione  $\geq$  35%, vedere paragrafo 5.1)

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

L'assorbimento di Enalapril Teva Italia non è influenzato dall'assunzione di cibo.

### Posologia

La dose deve essere personalizzata a seconda del profilo del paziente (vedere paragrafo 4.4) e della risposta pressoria.

#### Iperensione

La dose iniziale va da 5 mg ad un massimo di 20 mg, a seconda del grado di ipertensione e della condizione del paziente (vedere sotto). Enalapril Teva Italia è somministrato una volta al giorno. Nei casi di ipertensione lieve, la dose iniziale raccomandata va da 5 a 10 mg. I pazienti con sistema renina-angiotensina-aldosterone fortemente attivato (ad es. ipertensione renovascolare, deplezione dei sali e/o di volume, scompenso cardiaco o ipertensione grave) possono andare incontro ad eccessiva caduta pressoria in seguito alla dose iniziale. Per questi pazienti si consiglia una dose iniziale uguale o inferiore a 5 mg, e il trattamento deve cominciare sotto supervisione medica.

Il trattamento antecedente con alte dosi di diuretici può portare a deplezione della volemia con rischio di ipotensione quando si inizia la terapia con enalapril. Per questi pazienti si consiglia una dose iniziale uguale o inferiore a 5 mg. Se possibile, sospendere la terapia diuretica per 2-3 giorni prima di intraprendere il trattamento con Enalapril Teva Italia. Devono essere monitorati la funzionalità renale e il potassio sierico.

La dose abituale di mantenimento è di 20 mg al giorno. La dose massima di mantenimento è di 40 mg al giorno.

#### Insufficienza cardiaca/disfunzione asintomatica del ventricolo sinistro

Nel trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica, Enalapril Teva Italia viene usato in associazione con i diuretici e, quando appropriato, con digitale o beta-bloccanti. La dose iniziale di Enalapril Teva Italia in pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica o disfunzione asintomatica del ventricolo sinistro è di 2,5 mg e deve essere somministrata sotto stretta supervisione medica per determinare l'effetto iniziale sulla pressione arteriosa. In assenza di o dopo controllo efficace dell'ipotensione sintomatica in seguito all'inizio della terapia con Enalapril Teva Italia nell'insufficienza cardiaca, la dose deve essere aumentata gradualmente fino a raggiungere la dose abituale di mantenimento di 20 mg, somministrata come dose singola o come due dosi divise, a seconda della tolleranza del paziente. Si raccomanda di eseguire la titolazione della dose nell'arco di un periodo di 2-4 settimane. La dose massima è di 40 mg al giorno, somministrati in due dosi divise.

Titolazione suggerita di Enalapril Teva Italia in pazienti con insufficienza cardiaca/disfunzione asintomatica del ventricolo sinistro

<b>Settimana</b>	<b>Dose (mg/die)</b>
Settimana 1	<b>Giorni 1-3:</b> 2,5 mg/die* in una singola dose <b>Giorni 4-7:</b> 5 mg/die in due dosi divise
Settimana 2	10 mg/die in una singola dose o in

	due dosi divise
Settimane 3 e 4	20 mg/die in una singola dose o in due dosi divise

\* Si devono prendere precauzioni particolari nei pazienti con funzione renale ridotta o che assumono diuretici (vedere paragrafo 4.4).

Monitorare attentamente la pressione arteriosa e la funzione renale sia prima che dopo aver iniziato il trattamento con Enalapril Teva Italia (vedere paragrafo 4.4), poiché sono state riferite ipotensione e (più raramente) conseguente insufficienza renale. Nei pazienti trattati con diuretici, la dose va ridotta se possibile prima di iniziare il trattamento con Enalapril Teva Italia. La comparsa di ipotensione dopo la dose iniziale di Enalapril Teva Italia non implica una sua recidiva durante la terapia cronica con Enalapril Teva Italia e non preclude l'uso continuato del farmaco. Si devono inoltre monitorare il potassio sierico e la funzione renale.

#### Dosaggio in caso di insufficienza renale

In generale gli intervalli fra la somministrazione di una dose e l'altra di enalapril devono essere prolungati e/o il dosaggio deve essere ridotto.

<b>Clearance della creatinina (CrCL) ml/min</b>	<b>Dose iniziale mg/die</b>
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 - Pazienti in emodialisi. L'enalaprilato è dializzabile. Regolare la posologia nei giorni non di dialisi a seconda della risposta pressoria.

#### Uso negli anziani

La dose deve essere coerente con la funzione renale del paziente anziano (vedere paragrafo 4.4).

#### Popolazione pediatrica

Vi è limitata esperienza da studi clinici dell'uso di enalapril nei pazienti ipertesi in età pediatrica (vedere paragrafi 4.4, 5.1 e 5.2).

Per i pazienti in grado di deglutire le compresse, la dose deve essere personalizzata a seconda del profilo e della risposta pressoria. La dose iniziale raccomandata è 2,5 mg in pazienti di peso fra 20 e <50 kg e 5 mg in pazienti di peso ≥ 50 kg. Enalapril Teva Italia è somministrato una sola volta al giorno. Si deve regolare la posologia secondo le esigenze del

paziente, fino a un massimo di 20 mg/die nei pazienti di peso da 20 a <50 kg, e 40 mg nei pazienti di peso  $\geq 50$  kg (vedere paragrafo 4.4).

Enalapril Teva Italia non è raccomandato nei neonati e nei pazienti pediatrici con tasso di filtrazione glomerulare  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, in quanto non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Anamnesi di angioedema associato a precedente 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 Enalapril Teva Italia con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1)
- Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan: enalapril non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Ipotensione sintomatica

L'ipotensione sintomatica insorge raramente in pazienti con ipertensione non complicata. Nei pazienti ipertesi che ricevono enalapril vi sono maggiori probabilità di ipotensione sintomatica se i soggetti presentano deplezione del volume, ad es. a causa di terapia diuretica, dieta iposodica, dialisi, diarrea o vomito (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). Nei pazienti con insufficienza cardiaca, con o senza insufficienza renale associata, è stata osservata ipotensione sintomatica. Questo fenomeno è riscontrabile con maggiore probabilità nei pazienti con insufficienza cardiaca di grado più severo, come rispecchiato dall'uso di elevate dosi di diuretici dell'ansa, iponatremia o funzione renale ridotta. In tali pazienti, la terapia deve essere avviata sotto supervisione del medico e si deve istituire un attento monitoraggio ad ogni regolazione della posologia dell'enalapril e/o del diuretico. Procedere in modo analogo anche nel caso di pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cerebrovascolare, nei quali un eccessivo calo della pressione arteriosa può portare ad infarto miocardico o ad accidente cerebrovascolare.

Se insorge ipotensione, collocare il paziente in posizione supina e, se necessario, somministrare un'infusione endovenosa di normale soluzione salina fisiologica. Una risposta ipotensiva transitoria non rappresenta una controindicazione all'assunzione di dosi ulteriori, che normalmente sono somministrabili senza difficoltà una volta ripristinata la pressione del paziente a seguito di espansione della volemia. 0

In alcuni pazienti con insufficienza cardiaca con pressione arteriosa normale o bassa, enalapril può indurre un ulteriore abbassamento della pressione sistemica. Questo è un effetto previsto e normalmente non richiede l'interruzione del trattamento. Se tuttavia l'ipotensione assume carattere sintomatico, può essere necessario ridurre la dose e/o sospendere il diuretico e/o enalapril.

#### Stenosi della valvola aortica o mitrale/cardiomiopatia ipertrofica

Come per tutti i vasodilatatori, la somministrazione degli ACE-inibitori deve avvenire con cautela nei pazienti con occlusione valvolare e del tratto di efflusso a carico del ventricolo sinistro, ed evitare del tutto nei casi di shock cardiogeno e di occlusione significativa dal punto di vista emodinamico.

#### Funzione renale

Nell'eventualità di funzione renale compromessa (clearance della creatinina <80 ml/min), regolare la dose iniziale di enalapril sulla base della clearance della creatinina del paziente (vedere paragrafo 4.2), e successivamente in funzione della risposta di quest'ultimo al trattamento. Per questi pazienti, la prassi clinica standard prevede il monitoraggio di routine per potassio e creatinina.

È stata riferita insufficienza renale associata ad enalapril principalmente in pazienti con insufficienza cardiaca grave o patologia renale di base, comprese stenosi delle arterie renali. Se riconosciuta prontamente e trattata in modo corretto, l'insufficienza renale connessa alla terapia con enalapril ha solitamente carattere reversibile.

Alcuni pazienti ipertesi senza apparente patologia renale preesistente hanno sviluppato aumenti dell'urea nel sangue e della creatinina, con la somministrazione concomitante di enalapril e di un diuretico. Può anche essere necessario ridurre la dose di enalapril e/o sospendere il diuretico. Dinanzi a situazioni di questo tipo, è da considerare la possibilità di una stenosi dell'arteria renale di base (vedere paragrafo 4.4 - Ipertensione renovascolare).

#### Ipertensione renovascolare

I pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi unilaterale dell'arteria in caso di rene unico corrono maggior rischio di ipotensione e di insufficienza renale se trattati con gli ACE-inibitori. Potrà esservi perdita della funzione renale con lievi alterazioni della creatinina sierica. In questi pazienti, la terapia deve iniziare sotto attenta supervisione medica e con basse dosi, attente titolazioni e monitoraggio della funzione renale.

#### Trapianto renale

Non ci sono dati relativi alla somministrazione di enalapril in pazienti sottoposti di recente a trapianto di rene. Il trattamento con enalapril non è pertanto raccomandato.

#### Insufficienza epatica

In casi rari, gli ACE-inibitori sono stati associati a una sindrome che prende il via con ittero colestatico o epatite e si evolve in necrosi epatica fulminante e (talvolta) culmina con la morte. Il meccanismo di questa sindrome non è noto. I pazienti che assumono ACE-inibitori e sviluppano

ittero o marcati innalzamenti degli enzimi epatici devono sospendere gli ACE-inibitori e ricevere idoneo follow-up medico.

### Neutropenia/agranulocitosi

Fra i pazienti che ricevono ACE-inibitori sono state segnalate neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia. La neutropenia si verifica raramente in pazienti con normale funzione renale e senza altri fattori complicanti. L'enalapril deve essere usato con estrema attenzione in pazienti con collagenopatie con interessamento vasculitico, in terapia immunosoppressiva, in trattamento con allopurinolo o procainamide, o che presentano una combinazione di questi fattori complicanti, soprattutto in casi di compromissione preesistente della funzione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato serie infezioni, che in taluni casi non hanno risposto alla terapia intensiva con antibiotici. Se l'enalapril è utilizzato in tali pazienti, si consiglia di monitorare periodicamente le conte leucocitarie. Inoltre, bisogna istruire i pazienti affinché segnalino qualunque segno di infezione.

### Ipersensibilità/Angioedema

Nei pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, compreso enalapril è stato segnalato angioedema del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe. Ciò può verificarsi a qualunque stadio del trattamento. In questi casi si deve interrompere subito l'assunzione di enalapril e istituire il necessario monitoraggio a garanzia della totale risoluzione dei sintomi, prima di dimettere il paziente. Anche nei casi in cui è presente solo il gonfiore della lingua, senza difficoltà respiratorie, i pazienti possono richiedere un'osservazione prolungata poiché il trattamento con antistaminici e corticosteroidi potrebbe rivelarsi non sufficiente.

L'edema angioneurotico associato ad edema laringeo o della lingua può avere, molto raramente, esito fatale. Pazienti con interessamento di lingua, glottide o laringe rischiano di manifestare ostruzione delle vie aeree, specialmente quelli sottoposti a pregressa chirurgia delle vie aeree. In presenza di coinvolgimento di lingua, glottide o laringe che probabilmente porterà ad occlusione delle vie aeree, somministrare prontamente una terapia appropriata, che può includere soluzione sottocute di epinefrina 1:1000 (da 0,3 ml a 0,5 ml) e/o misure atte ad assicurare la pervietà delle vie aeree.

È stata riferita maggiore incidenza di angioedema fra i pazienti neri che ricevevano ACE-inibitori, rispetto ai pazienti di altre etnie.

I pazienti con anamnesi di angioedema non correlato al trattamento con ACE-inibitori possono essere a rischio maggiore di angioedema quando ricevono un ACE-inibitore (vedere anche paragrafo 4.3).

L'uso concomitante degli ACE-inibitori e di sacubitril/valsartan è controindicato in considerazione dell'aumento del rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di enalapril. Il trattamento con enalapril non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

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

#### Reazioni anafilattoidi durante la desensibilizzazione con veleno di imenotteri

In rari casi, i pazienti che ricevevano ACE-inibitori durante la desensibilizzazione con veleno di imenotteri hanno accusato reazioni anafilattoidi ad esito potenzialmente fatale. Tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente il trattamento con ACE-inibitori prima di ciascuna desensibilizzazione.

#### Reazioni anafilattoidi durante la LDL-afèresi

In rari casi, pazienti in terapia con ACE-inibitori durante afèresi di lipoproteine a bassa densità (LDL) mediante solfato di destrano hanno accusato reazioni anafilattoidi potenzialmente fatali. Tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente il trattamento con ACE-inibitori prima di ciascuna afèresi.

#### Pazienti in emodialisi

Sono state riportate reazioni anafilattoidi in pazienti dializzati con membrane ad alto flusso (ad es. AN 69) e trattati con un ACE-inibitore concomitante. In questi pazienti, considerare l'uso di una diversa membrana di dialisi o di un farmaco antipertensivo di diversa categoria farmacologica.

#### Ipoglicemia

Nei pazienti diabetici trattati con antidiabetici orali o con insulina che iniziano ad assumere un ACE-inibitore occorre controllare attentamente l'ipoglicemia, soprattutto durante il primo mese di uso combinato (vedere paragrafo 4.5).

#### Tosse

È stata segnalata tosse durante l'uso degli ACE-inibitori. Solitamente si tratta di tosse non produttiva, persistente, che si risolve dopo sospensione del trattamento. Nel contesto della diagnosi differenziale della tosse, considerare la tosse indotta dagli ACE-inibitori.

#### Chirurgia/anestesia

Nei pazienti sottoposti a interventi chirurgici maggiori o durante anestesia con agenti che inducono ipotensione, l'enalapril blocca la formazione di angiotensina II secondaria alla liberazione compensatoria di renina. In presenza di ipotensione attribuibile a questo meccanismo, è possibile procedere a correzione mediante espansione del volume.

#### Iperkaliemia/potassio sierico

In alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso l'enalapril, sono stati osservati aumenti del potassio sierico. Gli ACE-inibitori possono provocare iperkaliemia poiché inibiscono il rilascio di aldosterone. Tale effetto non è solitamente significativo nei pazienti con una funzione renale nella norma. I fattori di rischio per lo sviluppo di iperkaliemia comprendono insufficienza

renale, peggioramento della funzione renale, età (> 70 anni), diabete mellito, eventi intercorrenti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica e concomitante uso di diuretici risparmiatori di potassio (ad es. spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, o i pazienti che assumono altri farmaci associati con aumenti di potassio sierico (ad es. eparina, cotrimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo, antagonisti dell' aldosterone o bloccanti del recettore dell' angiotensina). L'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o di sostituti del sale contenenti potassio, in particolare in pazienti con funzione renale ridotta, possono provocare un aumento significativo del potassio sierico. L'iperkaliemia può indurre gravi aritmie, qualche volta fatali. Se l'uso concomitante di enalapril e dei farmaci sopra menzionati è ritenuto appropriato, devono essere usati con cautela e con un frequente monitoraggio del potassio sierico e della funzione renale (vedere paragrafo 4.5).

### Litio

In generale, l'associazione di litio ed enalapril non è raccomandata (vedere 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.

### Popolazione pediatrica

L'esperienza sulla sicurezza e l'efficacia nei bambini di età inferiore a 6 anni è limitata e assente per quanto riguarda altre indicazioni. Vi sono limitati dati sulla farmacocinetica nei bambini di oltre 2 mesi di età (vedere anche paragrafi 4.2, 5.1 e 5.2). Enalapril non è raccomandato nei bambini per indicazioni diverse dall'ipertensione.

Enalapril non è raccomandato nei neonati e nei pazienti pediatrici con tasso di filtrazione glomerulare <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a causa della mancanza di dati (vedere paragrafo 4.2).

### Gravidanza

La terapia con ACE-inibitori non deve essere intrapresa durante la gravidanza. A meno che la terapia continuata con ACE-inibitori non sia considerata essenziale, le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono essere indirizzate verso trattamenti antipertensivi alternativi, con un profilo di sicurezza stabilito per l'uso in gravidanza. Non appena accertata la gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori deve essere



immediatamente interrotto e, se necessario, si deve istituire una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

#### Differenze etniche

Come avviene per altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, apparentemente l'enalapril ha minore efficacia ipotensiva nei soggetti neri rispetto a soggetti di altre etnie, forse per via della maggiore prevalenza di stati ipo-reninici nella popolazione di ipertensivi neri.

#### Eccipienti

##### Lattosio

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

##### Sodio

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

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### Medicinali che aumentano il rischio di angioedema

L'uso concomitante di ACE-inibitori e sacubitril/valsartan è controindicato poiché aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). L'uso concomitante di ACE-inibitori e racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

#### Duplici 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, iperkaliemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

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

Gli ACE-inibitori attenuano la perdita di potassio indotta dai diuretici. Sebbene il potassio sierico si mantenga generalmente nei limiti della norma, in alcuni pazienti trattati con enalapril si può sviluppare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori del potassio (come spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono portare ad aumenti significativi del potassio sierico. Occorre esercitare la debita cautela anche nel somministrare enalapril in concomitanza con altri agenti che aumentano il potassio sierico, come trimetoprim e cotrimoxazolo (trimetoprim/sulfametoxazolo), in quanto è noto che trimetoprim agisce da diuretico risparmiatore del potassio come l'amiloride. L'associazione di enalapril con i farmaci sopra citati non è pertanto raccomandata. Se è indicato l'uso concomitante, occorre esercitare la debita cautela e monitorare frequentemente il potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

### Ciclosporina

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

### Eparina

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

### Diuretici (tiazidici o diuretici dell'ansa)

Il previo trattamento con diuretici ad alte dosi può portare a deplezione del volume e a rischio di ipotensione, quando si inizia la terapia con l'enalapril (vedere paragrafo 4.4). Gli effetti ipotensivi possono essere ridotti sospendendo il diuretico, accrescendo il volume o l'assunzione di sale, oppure avviando la terapia con enalapril a basse dosi.

### Altri agenti antipertensivi

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

### Litio

Sono stati segnalati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio con la somministrazione concomitante di litio e ACE-inibitori. L'uso concomitante dei diuretici tiazidici può accrescere ulteriormente i livelli di litio e potenziare il rischio di tossicità da litio associata agli ACE-inibitori. L'uso dell'enalapril insieme al litio non è raccomandato, ma se questa associazione è necessaria, procedere a un attento controllo dei livelli sierici di litio (vedere paragrafo 4.4).

### Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici/narcotici

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

### Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (COX-2)

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), compresi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (inibitori della COX-2), possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antipertensivi. Pertanto, l'effetto antipertensivo degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II e degli ACE-inibitori può essere attenuato dai FANS, inclusi gli inibitori selettivi della COX-2.

La co-somministrazione di FANS (compresi gli inibitori della COX-2) e antagonisti dei recettori dell'angiotensina II o di ACE-inibitori esercita un effetto additivo sull'aumento del potassio sierico e può provocare un deterioramento della funzionalità renale. Questi effetti sono generalmente reversibili. In rari casi può insorgere insufficienza renale acuta, particolarmente in pazienti con funzione renale ridotta (ad esempio, soggetti anziani o pazienti che presentano una deplezione del volume, inclusi quelli che sono sottoposti a terapia diuretica). Quindi, l'associazione deve essere somministrata con cautela nei pazienti con funzione renale

ridotta. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere posta attenzione al monitoraggio della funzione renale in seguito all'inizio della terapia concomitante, da effettuare periodicamente in seguito.

#### Oro

Reazioni nitritoidi (i cui sintomi includono vampate alla faccia, nausea, vomito e ipotensione) sono state segnalate raramente in pazienti in terapia con oro iniettabile (sodio aurotiomalato) e concomitante terapia con ACE-inibitori, incluso l'enalapril.

#### Simpaticomimetici

Gli agenti simpaticomimetici possono ridurre l'efficacia antipertensiva degli ACE-inibitori.

#### Antidiabetici

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE-inibitori e antidiabetici (insuline, ipoglicemizzanti orali) può potenziarne l'effetto ipoglicemizzante, con rischio di ipoglicemia. Questo fenomeno sembrava verificarsi con maggiore probabilità durante le prime settimane di trattamento concomitante e nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

#### Alcol

L'alcol accentua gli effetti ipotensivi degli ACE-inibitori.

#### Acido acetilsalicilico, trombolitici e beta-bloccanti

L'enalapril può essere somministrato in modo sicuro in concomitanza ad acido acetilsalicilico (a dosi cardiologiche), trombolitici e beta-bloccanti.

#### Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

##### ACE-inibitori:

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

L'evidenza epidemiologica riguardo il rischio di teratogenicità a seguito di esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha evidenziato dati conclusivi; tuttavia, un leggero aumento del rischio non può essere escluso. A meno che la terapia continuata con ACE-inibitori non sia considerata essenziale, le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono essere indirizzate verso trattamenti antipertensivi alternativi, con un profilo di sicurezza stabilito per l'uso in gravidanza. Non appena accertata la gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se necessario, si deve istituire una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione ad ACE-inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza induce fetotossicità umana (diminuzione della funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo dell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3). Si può verificare oligoidramnios materna, che presumibilmente indica una diminuzione della funzionalità renale fetale e che può provocare contratture degli arti, deformazioni cranio-facciali e sviluppo di ipoplasia polmonare.

Se si è verificata esposizione agli ACE-inibitori a partire dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzione renale e del cranio. I neonati le cui madri hanno assunto ACE-inibitori devono essere attentamente monitorati per eventuali sintomi di ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

### Allattamento

Dati limitati di farmacocinetica mostrano concentrazioni molto basse nel latte materno (vedere paragrafo 5.2). Sebbene queste concentrazioni appaiano clinicamente irrilevanti, l'uso di enalapril compresse durante l'allattamento al seno non è raccomandato nei neonati pretermine e durante le prime settimane dopo il parto, a causa del rischio ipotetico di effetti cardiovascolari e renali e della insufficiente esperienza clinica. Nel caso di neonati di età superiore, l'uso di enalapril compresse durante l'allattamento al seno può essere considerato se il trattamento risulta essere necessario per la madre, purché il bambino venga monitorato per eventuali effetti avversi.

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

Tenere in considerazione la possibilità di avvertire capogiri o stanchezza durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati per l'enalapril negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing:

Frequenza	Molto comune ( $\geq 1/10$ )	Comune ( $\geq 1/100$ , <1/10)	Non comune ( $\geq 1/1.000$ , <1/100)	Raro ( $\geq 1/10.000$ , <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Classificazione per sistemi e organi			Anemia (compresa anemia aplastica)	Neutropenia, diminuzione dei livelli di		

<b>oietico</b>			ed emolitica)	emoglobina , diminuzioni dell'ematocrito, trombocitopenia, agranulocitosi, depressione midollare, pancitopenia, linfadenopatia, malattie autoimmuni		
<b>Patologie endocrine</b>						Sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH)
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>			Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4)			
<b>Disturbi psichiatrici</b>		Depression e	Confusione , nervosismo, insonnia	Sogni anormali, disturbi del sonno		
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Capogiro	Cefalea, sincope, alterazione del gusto	Sonnolenza, parestesia, vertigine			
<b>Patologie dell'occhio</b>	Visione annebbiata					
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>			Tinnito			
<b>Patologie cardiache</b>		Dolore toracico,	Palpitazioni, infarto			

		disturbi del ritmo, angina pectoris, tachicardia	miocardico o accidente cerebrovascolare* possibilmente secondario ad eccessiva ipotensione e nei pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)			
<b>Patologie vascolari</b>		Ipotensione e (inclusa ipotensione ortostatica)	Rossore, ipotensione ortostatica	Fenomeno di Raynaud		
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Tosse	Dispnea	Rinorrea, dolore alla gola e raucedine, broncospasmo/ asma	Infiltrati polmonari, rinite, alveolite allergica/ polmonite eosinofila		
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Nausea	Diarrea, dolore addominale	Ileo, pancreatite, vomito, dispepsia, stipsi, anoressia, irritazioni gastriche, bocca secca, ulcera peptica	Stomatite/ ulcerazioni aftose, glossite	Angioedema intestinale	
<b>Patologie epatobiliari</b>				Insufficienza epatica, epatite - epatocellulare o colestatica, epatite compresa		

				necrosi, colestasi (incluso ittero) (vedere paragrafo 4.4)		
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Eruzione cutanea, ipersensibilità/ angioedema: è stato segnalato angioedema di viso, estremità, labbra, lingua, glottide e/o 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 di sintomi che potrebbe includere alcuni o tutti i sintomi seguenti: febbre, sierosite, vasculite, mialgia/miosite, artralgia/artrite, test ANA positivo, VES elevata, eosinofilia e leucocitosi. Sono possibili casi di eruzione cutanea, fotosensibilità o manifestazioni dermatologiche di altro tipo.
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e</b>			Crampi muscolari			

<b>connettivo</b>						
<b>Patologie renali e urinarie</b>			Disfunzione renale, insufficienza renale, proteinuria	Oliguria		
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>			Impotenza	Ginecomastia		
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Astenia	Affaticamento	Malessere, febbre			
<b>Esami diagnostici</b>		Iperkaliemia, innalzamento della creatinina sierica	Innalzamento dell'urea ematica, iponatremia	Innalzamento degli enzimi epatici, innalzamento della bilirubina sierica		

\* I tassi di incidenza sono stati paragonabili a quelli nel gruppo 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 all'indirizzo [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse)

#### 4.9 Sovradosaggio

Sono disponibili dati clinici limitati relativi al sovradosaggio nell'uomo. Le caratteristiche salienti delle manifestazioni di sovradosaggio riferite finora sono marcata ipotensione, con esordio circa sei ore dopo l'ingestione delle compresse, concomitante al blocco del sistema renina-angiotensina, e stupor.

I sintomi associati al sovradosaggio con ACE-inibitori possono includere shock circolatorio, disturbi elettrolitici, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiri, ansia e



tosse. A seguito di ingestione di 300 mg e 440 mg di enalapril, sono stati riscontrati livelli sierici di enalaprilato superiori rispettivamente di 100 e 200 volte a quelli misurati con le normali dosi terapeutiche.

Il trattamento raccomandato del sovradosaggio è mediante infusione endovenosa di soluzione fisiologica normale, se si manifesta ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione antishock. Se disponibile, deve essere preso in considerazione un trattamento con infusione di angiotensina II e/o catecolamine per via endovenosa. Se l'ingestione è recente, occorre adottare misure volte a eliminare l'enalapril maleato (ad es. emesi, lavanda gastrica, somministrazione di assorbenti e solfato di sodio). L'enalaprilato può essere rimosso dalla circolazione generale mediante emodialisi (vedere paragrafo 4.4). La terapia con pacemaker è indicata in caso di bradicardia resistente alla terapia. I segni vitali, gli elettroliti sierici e le concentrazioni della creatinina devono essere monitorati costantemente.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, codice ATC: C09AA02

L'enalapril maleato è il sale maleato di enalapril, un derivato di due amminoacidi: L-alanina e L-prolina. L'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) è la peptidil dipeptidasi, che catalizza la conversione dell'angiotensina I nella sostanza pressoria angiotensina II. Una volta assorbito, l'enalapril viene idrolizzato in enalaprilato, che inibisce l'ACE. Questa inibizione dell'ACE porta ad un calo dei livelli plasmatici di angiotensina II, con conseguente aumento dell'attività plasmatica (grazie alla rimozione del feedback negativo dal rilascio di renina) e minore secrezione di aldosterone.

L'ACE è identico alla kininasi II. Pertanto, enalapril potrebbe anche bloccare la degradazione della bradichinina, un potente peptide vasodepressore. Tuttavia, non è del tutto chiaro il ruolo di questo processo negli effetti terapeutici di enalapril.

#### Meccanismo di azione

Sebbene il meccanismo ipotensivo di enalapril sembri derivare principalmente dalla soppressione del sistema di renina-angiotensina-aldosterone, enalapril risulta antipertensivo anche in pazienti con ipertensione a bassa renina.

#### Effetti farmacodinamici

La somministrazione di enalapril a pazienti ipotensi porta a una riduzione della pressione supina ed eretta, senza alcun aumento di rilievo nel ritmo cardiaco.

L'ipotensione posturale sintomatica è infrequente. In alcuni pazienti, per una riduzione ottimale della pressione potrebbero occorrere diverse settimane di terapia. La brusca sospensione dell'enalapril non è associata a rapido aumento della pressione.

Normalmente si ha un'efficace inibizione dell'attività dell'ACE dopo 2-4 ore dalla somministrazione orale di una singola dose di enalapril. Di prassi, l'attività antipertensiva prende il via dopo un'ora, con un picco di riduzione pressoria dopo 4-6 ore dalla somministrazione. La durata dell'effetto è dose-dipendente. Tuttavia, alle dosi raccomandate è stato dimostrato il mantenimento degli effetti antipertensivi ed emodinamici per un minimo di 24 ore.

Negli studi emodinamici su pazienti con ipertensione essenziale, il calo della pressione era accompagnato da una riduzione della resistenza arteriosa periferica, con aumento della gittata cardiaca e cambiamento minimo o nullo della frequenza cardiaca. Con la somministrazione di enalapril emergeva un aumento del flusso ematico renale, mentre il tasso di filtrazione glomerulare rimaneva invariato. Non vi erano segni di ritenzione sodica o idrica. Tuttavia, nei pazienti con bassi tassi di filtrazione glomerulare prima del trattamento solitamente si assisteva ad un aumento dei tassi.

Negli studi clinici a breve termine su pazienti diabetici e non, affetti da patologia renale, dopo la somministrazione di enalapril sono emerse riduzioni per quanto riguarda albuminuria, escrezione urinaria di IgG e contenuto proteico urinario totale.

Se somministrato unitamente a diuretici tiazidici, enalapril manifesta effetti ipotensivi quantomeno additivi. Enalapril potrebbe ridurre o prevenire l'esordio dell'ipokaliemia indotta dai tiazidici. Nei pazienti con insufficienza cardiaca trattati con digitale e diuretici, il trattamento con enalapril orale o enalaprilato per iniezione era associato a riduzioni della resistenza e della pressione periferica. Vi è stato un aumento della gittata cardiaca, mentre la frequenza cardiaca (normalmente elevata nei soggetti con insufficienza cardiaca) è calata. È stata inoltre riscontrata una riduzione nella pressione di incuneamento dei capillari in sede polmonare. La tolleranza all'esercizio fisico e la severità dell'insufficienza cardiaca, misurate ai sensi dei criteri della New York Heart Association, sono migliorate. Questi effetti sono continuati durante la terapia cronica.

In pazienti con insufficienza cardiaca da lieve a moderata, l'enalapril ha ritardato la progressione della dilatazione/ingrossamento e dell'insufficienza cardiaca, come attestato dai ridotti volumi finali diastolici e sistolici nel ventricolo sinistro e dalla migliore frazione di eiezione.

#### Duplici blocchi 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. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo (studio SOLVD sulla prevenzione) ha esaminato una popolazione con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica (LVEF<35%). 4228 pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo (n=2117) o enalapril (n=2111). Nel gruppo placebo, 818 pazienti hanno avuto insufficienza cardiaca o sono deceduti (38,6%) rispetto ai 630 pazienti nel gruppo enalapril (29,8%) (riduzione del rischio: 29%; intervallo di confidenza (CI) 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 ricoverati per insufficienza cardiaca de novo o in peggioramento (riduzione del rischio 20%; CI 95%; 9 - 30%; p<0,001).

Uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo (studio SOLVD sul trattamento) ha esaminato una popolazione di pazienti con scompenso cardiaco congestizio sintomatico causato da disfunzione sistolica (frazione di eiezione <35%). 2569 pazienti in trattamento standard per l'insufficienza cardiaca sono stati randomizzati a ricevere placebo (n=1284) oppure enalapril (n=1285). Vi sono stati 510 decessi nel gruppo placebo (39,7%) rispetto ai 452 nel gruppo enalapril (35,2%) (riduzione del rischio 16%; intervallo di confidenza (CI) 95%; 5 - 26%; p=0,0036). Nel gruppo placebo sono stati registrati 461 decessi cardiovascolari, rispetto ai 399 nel gruppo enalapril (riduzione del rischio 18%; intervallo di confidenza (CI) 95%; 6 - 28%; p<0,002), principalmente per via del calo dei decessi per insufficienza cardiaca progressiva (251 nel gruppo placebo vs. 209 nel gruppo enalapril; riduzione del rischio 22%; intervallo di confidenza (CI) 95%; 6 - 35%). Meno pazienti sono morti o sono stati ricoverati per peggioramento dell'insufficienza cardiaca (736 nel gruppo placebo e 613 nel gruppo enalapril, riduzione del rischio 26%; intervallo di confidenza (CI) 95%; 18 - 34%; p<0,0001). Nel complesso, all'interno dello studio SOLVD fra i pazienti con disfunzione ventricolare sinistra l'enalapril maleato ha ridotto il rischio di infarto miocardico del

23% (intervallo di confidenza (CI) 95%; 11 - 34%;  $p < 0,001$ ), e la riduzione del rischio di ricovero a causa di angina pectoris instabile è stato del 20% (CI 95%; 9 - 29%;  $p < 0,001$ ).

### Popolazione pediatrica

Vi è limitata esperienza circa l'uso nei pazienti pediatrici ipertensivi di >6 anni. In uno studio clinico su 110 pazienti pediatrici ipertensivi fra 6 e 16 anni, con peso corporeo  $\geq 20$  kg e tasso di filtrazione glomerulare  $>30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, i soggetti che pesavano  $<50$  kg hanno ricevuto 0,625, 2,5 o 20 mg di enalapril ogni giorno, mentre i soggetti che pesavano  $\geq 50$  kg hanno ricevuto 1,25, 5 o 40 mg di enalapril ogni giorno. La somministrazione di un'unica dose giornaliera di enalapril ha ridotto la pressione arteriosa minima in modo dose-dipendente. Questo effetto antipertensivo dose-dipendente di enalapril era coerente in tutti i sottogruppi (età, stadio di Tanner, sesso, razza). Tuttavia le dosi minime studiate - 0,625 mg e 1,25 mg, corrispondenti ad una media di 0,02 mg/kg una volta al giorno - non sembravano offrire un'efficacia antipertensiva coerente. La dose massima studiata era 0,58 mg/kg (fino a 40 mg), somministrata una volta al giorno. Il profilo delle esperienze negative nei pazienti pediatrici non varia rispetto a quello riscontrato nei pazienti adulti.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Enalapril orale viene assorbito rapidamente, con concentrazioni sieriche di picco entro un'ora. Sulla base del recupero urinario, la portata dell'assorbimento di enalapril dalla compressa orale è di circa il 60%. L'assorbimento di enalapril orale non risente della presenza di cibo nel tratto gastrointestinale.

A seguito dell'assorbimento, enalapril orale viene idrolizzato in modo rapido ed esteso in enalaprilato, un potente inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Le concentrazioni sieriche di picco di enalaprilato sono raggiunte dopo circa 4 ore dall'assunzione di una dose orale di enalapril compressa. L'emivita effettiva di accumulo per l'enalaprilato a seguito di dosi multiple di enalapril orale è pari a 11 ore. Nei soggetti con funzione renale normale, si raggiungono concentrazioni sieriche allo steady-state per l'enalaprilato dopo 4 giorni di trattamento.

### Distribuzione

Nel campo di concentrazioni terapeutiche, il legame dell'enalaprilato alle proteine plasmatiche umane non supera il 60%.

### Biotrasformazione

Fatta eccezione per la conversione in enalaprilato, non vi sono prove di un metabolismo significativo dell'enalapril.

### Eliminazione

La via di escrezione per l'enalaprilato è essenzialmente quella renale. I principali componenti nelle urine sono enalaprilato, che rappresenta circa il 40% della dose originaria, ed enalapril intatto (circa il 20%).

### Danno renale

L'esposizione di enalapril ed enalaprilato aumenta nei pazienti con insufficienza renale. Nei soggetti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance di creatinina 40-60 ml/min), l'AUC allo steady-state per l'enalaprilato era circa il doppio rispetto ai pazienti con normale funzione renale, dopo somministrazione di 5 mg una volta al giorno. In pazienti con funzione renale gravemente compromessa (clearance di creatinina  $\leq 30$  ml/min), la AUC aumentava di 8 volte circa. L'emivita effettiva dell'enalaprilato dopo assunzione di dosi multiple di enalapril maleato risulta prolungata in presenza di insufficienza renale a questi livelli, con ritardo nel tempo allo steady-state (vedere paragrafo 4.2). È possibile eliminare l'enalaprilato dalla generale circolazione tramite emodialisi. La clearance con dialisi è pari a 62 ml/min.

### Bambini e adolescenti

È stato condotto uno studio sulla farmacocinetica con dosi multiple in 40 maschi e femmine ipertensivi di età pediatrica, fra 2 mesi e  $\leq 16$  anni, dopo somministrazione orale di 0,07 - 0,14 mg/kg/die di enalapril maleato. Non sono emerse differenze di rilievo nella farmacocinetica dell'enalaprilato fra i bambini rispetto ai dati storici sugli adulti. I dati indicano un aumento della AUC (normalizzata alla dose per peso corporeo) con l'aumento dell'età. Tuttavia, non si osservano aumenti della AUC normalizzando i dati in base alla superficie corporea. Allo steady-state, l'emivita effettiva di accumulo per l'enalaprilato era di 14 ore.

### Allattamento

Dopo somministrazione orale di dose singola pari a 20 mg a 5 donne dopo il parto, il picco medio di enalapril nel latte materno è stato di 1,7  $\mu\text{g/L}$  (range compreso tra 0,54 e 5,9  $\mu\text{g/L}$ ) dopo 4-6 ore dalla somministrazione della dose. Il picco medio di enalaprilato è stato di 1,7  $\mu\text{g/L}$  (range compreso tra 1,2 e 2,3  $\mu\text{g/L}$ ); i picchi si sono verificati in diversi tempi nell'arco di un periodo di 24 ore. Utilizzando i dati relativi ai picchi nel latte materno, la massima quantità stimata di assunzione da parte di un neonato esclusivamente allattato al seno è pari a 0,16% del dosaggio materno titolato secondo il peso. La donna che ha assunto per via orale 10 mg al giorno di enalapril per 11 mesi presenta un picco di enalapril nel latte materno di 2  $\mu\text{g/L}$  4 ore dopo la somministrazione della dose e un picco di enalaprilato di 0,75  $\mu\text{g/L}$  dopo circa 9 ore dalla somministrazione della dose. La quantità totale di enalapril ed enalaprilato rilevati nel latte materno in un periodo di 24 ore è stato rispettivamente di 1,44  $\mu\text{g/L}$  e di 0,63  $\mu\text{g/L}$ . Non è stato rilevato enalaprilato nel latte ( $< 0,2$   $\mu\text{g/L}$ ) in una madre dopo 4 ore dalla somministrazione di una singola dose di 5 mg di enalapril e in due madri dopo somministrazione di 10 mg di enalapril; non sono stati determinati livelli per enalapril.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non evidenziano particolari rischi per l'uomo, in base agli studi convenzionali di farmacologia della sicurezza, sulla tossicità a dosi ripetute, sulla genotossicità e potenziale cancerogeno. Gli studi di tossicità sulla funzione riproduttiva suggeriscono che l'enalapril non produce effetti avversi gravi sulla fertilità e sulla capacità riproduttiva nei ratti, e non è teratogeno. In uno studio con somministrazione di enalapril a ratti

femmine prima dell'accoppiamento e durante la gestazione, in fase di allattamento si è assistito ad una maggiore incidenza di mortalità fra la progenie. La capacità del composto di attraversare la placenta e di venire escreto nel latte materno è stata confermata. La classe degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina è risultata nel complesso fetotossica (ossia ha causato lesioni e/o morte del feto) se somministrata nel secondo o nel terzo trimestre di gravidanza.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio bicarbonato  
Lattosio monoidrato  
Amido di mais  
Idrossipropilcellulosa  
Talco  
Magnesio stearato  
Ossido di ferro rosso (E172) - solo nelle compresse da 10 mg e 20 mg  
Ossido di ferro giallo (E172) - solo nella compressa da 20 mg

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

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

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister Al/Al

*Enalapril Teva Italia 5 mg compresse*  
20, 28, 30, 50, 50 x 1, 60, 100, 250 e 500 compresse

*Enalapril Teva Italia 20 mg compresse*  
14, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 100 e 250 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva Italia S.r.l. - Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

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

AIC n. 042121018 - "5 Mg Compresse" 20 Compresse In Blister Al/Al  
AIC n. 042121020 - "5 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Al/Al  
AIC n. 042121032 - "5 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister Al/Al  
AIC n. 042121044 - "5 Mg Compresse" 50 Compresse In Blister Al/Al  
AIC n. 042121057 - "5 Mg Compresse" 50 Compresse In Blister Al/Al  
Monodose  
AIC n. 042121069 - "5 Mg Compresse" 60 Compresse In Blister Al/Al  
AIC n. 042121071 - "5 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister Al/Al  
AIC n. 042121083 - "5 Mg Compresse" 250 Compresse In Blister Al/Al  
AIC n. 042121095 - "5 Mg Compresse" 500 Compresse In Blister Al/Al  
AIC n. 042121107 - "20 Mg Compresse" 14 Compresse In Blister Al/Al  
AIC n. 042121119 - "20 Mg Compresse" 20 Compresse In Blister Al/Al  
AIC n. 042121121 - "20 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Al/Al  
AIC n. 042121133 - "20 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister Al/Al  
AIC n. 042121145 - "20 Mg Compresse" 50 Compresse In Blister Al/Al  
AIC n. 042121158 - "20 Mg Compresse" 50 Compresse In Blister Al/Al  
Monodose  
AIC n. 042121160 - "20 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister Al/Al  
AIC n. 042121172 - "20 Mg Compresse" 250 Compresse In Blister Al/Al

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 21 Febbraio 2014

Data del rinnovo più recente: 19 Giugno 2018

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**