RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enalapril ratiopharm 5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 5 mg di enalapril maleato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

Compresse di forma rotonda, piatte, di colore bianco, del diametro di 8 mm, con linea di frattura su entrambi i lati e solco laterale e senza incisioni.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Ipertensione arteriosa
- Come terapia aggiuntiva nell'insufficienza cardiaca (scompenso cardiaco) ai diuretici non risparmiatori di potassio e, laddove appropriato, con digitale.
- Prevenzione dell'insufficienza cardiaca sintomatica nei pazienti asintomatici con funzionalità ridotta del ventricolo sinistro (frazione di eiezione ventricolare sinistra. LVEF ≤ 35%). Prova della disfunzione sistolica del ventricolo sinistro deve essere ottenuta attraverso appropriate tecniche diagnostiche prima di iniziare un trattamento preventivo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

L'assorbimento delle compresse di enalapril non è influenzato dall'assunzione di cibo.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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

Ipertensione
La dose iniziale è da 5 mg ad un massimo di 20 mg, a seconda del grado di ipertensione e della condizione del paziente (vedere sotto). L'enalapril è somministrato una volta al giorno. Nei casi di ipertensione lieve, la dose iniziale raccomandata è da 5 a 10 mg. I pazienti con sistema renina-angiotensina-aldosterone fortemente attivato (es. ipertensione nefrovascolare, 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.
I pazienti a rischio elevato di ipotensione acuta grave devono essere monitorati dal medico, preferibilmente in ospedale.

Il precedente trattamento con diuretici ad alte dosi può portare a deplezione del volume ed a rischio di ipotensione, al momento di avviare il trattamento con enalapril. Per questi pazienti si raccomanda una dose iniziale uguale o inferiore a 5 mg. Se possibile, si deve sospendere la terapia diuretica per 2-3 giorni prima di intraprendere il trattamento con enalapril. La funzionalità renale ed il potassio sierico devono essere monitorati.
La dose abituale di mantenimento è di 20 mg al giorno. La dose massima di mantenimento è di 40 mg al giorno.

Dopo la somministrazione della prima dose, così come ogni volta che si aumenti il dosaggio con enalapril maleato e/o con un diuretico dell'ansa, questi pazienti devono essere monitorati dal medico per almeno 8 ore per evitare una reazione ipotensiva incontrollata. Ciò vale anche per i pazienti affetti da angina pectoris o patologie cerebrovascolari nei quali l'ipotensione eccessiva può causare infarto del miocardio o un accidente cerebrovascolare.

Per i pazienti affetti da ipertensione maligna e per quelli con insufficienza cardiaca grave la dose di enalapril maleato deve essere aggiustata in ospedale.

Insufficienza cardiaca/Disfunzione ventricolare sinistra asintomatica
Nel trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica, l'enalapril viene usato in associazione con i diuretici e, quando appropriato, con digitale o beta-bloccanti. La dose iniziale di enalapril in pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica o disfunzione ventricolare sinistra asintomatica 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 nell'insufficienza cardiaca, la dose deve essere aumentata gradualmente fino a raggiungere la dose

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 in Pazienti con Insufficienza Cardiaca/Disfunzione Ventricolare Sinistra Asintomatica:

Settimana	**Dose mg/die**
Settimana 1	Giorni da 1 a 3: 2,5 mg/die* in una singola dose
	Giorni da 4 a 7: 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 compromessa 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 (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. La comparsa di ipotensione dopo la dose iniziale di enalapril non implica una sua recidiva durante la terapia cronica con Enalapril e non preclude l'uso continuato del farmaco. Si deve 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.

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

*Vedere paragrafo 4.4.
L'enalaprilato è dializzabile. Regolare la posologia nei giorni non di dialisi a seconda della risposta pressoria.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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. L'enalapril 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 ≥50 kg (vedere paragrafo 4.4). L'enalapril non è raccomandato nei neonati e nei pazienti pediatrici con tasso di filtrazione glomerulare <30 ml/min/1,73 m^2, in quanto non ci sono dati disponibili.
Modo di somministrazione
Enalapril maleato può essere assunto indipendentemente dai pasti, ma deve essere assunto con una sufficiente quantità di liquido. La dose giornaliera è di solito presa come una singola dose al mattino può anche essere preso in due dosi separate, mattina e sera.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alla sostanza attiva o ad altri ACE inibitori o ad uno qualsiasi
degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

- In pazienti con anamnesi di edema angioneurotico o con edema angioneurotico
precedente alla terapia con ACE inibitori, o edema angioneurotico ereditario/idiopatico.

- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

- L'uso concomitante di Enalapril ratiopharm con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m^2) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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.

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 compromissione della funzione renale. 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 potrebbe portare ad infarto miocardico o ad accidente cerebrovascolare.

Se insorge ipotensione, collocare il paziente supino 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.

In alcuni pazienti con insufficienza cardiaca con pressione arteriosa normale o bassa, l'enalapril potrebbe 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, potrebbe essere necessario ridurre la dose e/o sospendere il diuretico e/o l'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.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Funzione renale compromessa
Nell'eventualità di compromissione renale (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 stesosi dell'arteria renale di base (vedere paragrafo 4.4 Ipertensione Renovascolare).

Ipertensione renovascolare
I pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renaleo 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 di Rene
Non ci sono dati relativi alla somministrazione di enalapril maleato 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 è tuttora incompreso. 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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 monitorare periodicamente le conte leucocitarie. Inoltre, bisogna istruire i pazienti affinchè segnalino qualunque segno di infezione.

Ipersensibilità/Edema angioneurotico

Nei pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, compreso l'enalapril è stato segnalato edema angioneurotico 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 poichè 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 potrebbe 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 potrebbero essere a rischio maggiore di angioedema quando ricevono un ACE-inibitore. (Vedere anche paragrafo 4.3)

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-aferesi

In rari casi, pazienti in terapia con ACE-inibitori durante aferesi 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 aferesi.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Pazienti Emodializzati
Reazioni anafilattoidi sono state segnalate in pazienti dializzati con membrane da alto flusso (es. AN 69®) e trattati in concomitanza con un ACE inibitore. In questi pazienti deve essere preso in considerazione l'uso di un diverso tipo di membrana da dialisi o una differente classe di agenti antidepressivi.

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
Con l'uso di ACE-inibitori è stato segnalato l'esordio della tosse. 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'eEnalapril 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
In alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso l'enalapril sono stati osservati aumenti del potassio sierico. 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, (es. spironolattone, eplerenone, triamterene, o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio; od i pazienti che assumono altri farmaci associati con aumenti di potassio sierico (per es., eparina).
L'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o di sostituti del sale contenenti potassio, in particolare in pazienti con compromissione della funzione renale, 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 (vedere paragrafo 4.5).

Litio
In generale, l'associazione di litio ed enalapril non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Lattosio
Enalapril ratiopharmcontiene lattosio, pertanto i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, dadeficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale. Enalapril ratiopharm contiene meno di 200 mg di lattosio in ogni compressa.

Pazienti Anziani
Nei pazienti anziani si può verificare una risposta superiore a quella dei pazienti più giovani. Ai pazienti dai 65 anni di età in su si raccomanda di iniziare la terapia con una dose iniziale di 2,5 mg di enalapril maleato, e di monitorare, nella fase iniziale della terapia, la pressione sanguigna e/o i parametri di laboratorio rappresentativi.

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 ratiopharm non è raccomandato nei bambini per indicazioni diverse dall'ipertensione.

Enalapril ratiopharm non è raccomandato nei neonati e nei pazienti pediatrici con tasso di filtrazione glomerulare <30 ml/min/1,73 m², a causa della mancanza di dati (vedere paragrafo 4.2).

Gravidanza e Allattamento
La terapia con ACE inibitori non deve essere intrapresa durante la gravidanza. A meno che la terapia continuata con ACE inibitori 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).

L'uso di enalapril non è raccomandato durante l'allattamento al seno(vedere paragrafi 4.6 e 5.2).

Differenze etniche
Come avviene per altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, apparentemente lenalapril 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.

Iperaldosteronismo primario
I pazienti affetti da iperaldosteronismo primario generalmente non rispondono agli antipertensivi i cui effetti si basano sull'inibizione del sistema renina-angiotensina. L'uso di enalapril maleato non è pertanto raccomandato.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.5 Interazioni con altri farmaci ed altre forme di interazione

Per l'enalapril maleato o per gli altri ACE inibitori sono state descritte le seguenti interazioni quando utilizzati contemporaneamente con:

Diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio
Gli ACE-inibitori attenuano la perdita di potassio indotta dai diuretici. I diuretici risparmiatori di potassio (es. spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio potrebbero portare ad aumenti significativi del potassio nel siero. Se il loro uso concomitante risulta indicato a causa di ipopotassiemia accertata, devono essere usati con cautela monitorando di frequente i livelli di potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

Diuretici (tiazidici o diuretici dell'ansa)
Il previo trattamento con diuretici ad alte dosi può portare a depiezione del volume e a rischio di ipotensione, quando si inizia la terapia con 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 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.

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).

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 di 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 potrebbe determinare un ulteriore riduzione della pressione (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La somministrazione cronica di FANS può ridurre l'effetto antipertensivo di un ACE-inibitore.
I FANS (inclusi gli inibitori dellaCOX-2) e gli ACE-inibitori hanno un effetto additivo sull'innalzamento del potassio sierico e possono portare a deterioramento della funzione renale. Normalmente questi effetti sono reversibili. In rari casi può insorgere insufficienza renale acuta, particolarmente in pazienti con compromissione della funzione renale (ad esempio soggetti anziani o pazienti che presentano una deplezione del volume, inclusi quelli che sono sottoposti a terapia diuretica). 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.

Sali d'oro
Reazioni nitritoidi (i cui sintomi includono vasodilatazione, 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
I simpaticomimentici possono ridurre gli effetti antipertensivi 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).

Alcool
ACE inibitori aumentano l'effetto di alcool. L'alcool potenzia gli effetti ipotensivi degli ACE-inibitori.

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

Cloruro di sodio
Un'elevata assunzione di sodio con la dieta può ridurre l'abbassamento della pressione arteriosa e gli effetti benefici dell'enalapril sui sintomi dell'insufficienza cardiaca.

Allopurinolo, farmaci citotossici antineoplastici, agenti immunosoppressori, corticosteroidi sistemici e procainamide
Aumentato rischio di neutropenia e agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4).

Antiacidi

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Inducono una diminuzione della biodisponibilità degli ACE inibitori.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso degli ACE inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). 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 sia considerata essenziale, le pazienti che intendono pianificare 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.

E' noto che nell'uomo l'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza induce fetotossicità (diminuzione della funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo dell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (Vedere paragrafo 5.3.).

Ci sono stati casi di oligoidramnios, che presumibilmente indica una diminuzione della funzionalità renale fetale e che puo' 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 dell'Enalapril durante l'allattamento 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 durante l'allattamento può

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 ed utilizzare macchinari

Al momento di guidare veicoli o di utilizzare macchinari, si deve considerare che si possono verificare capogiri o stanchezza.

4.8 Effetti indesiderati

L'enalapril maleato e gli altri ACE inibitori sono stati associati ai seguenti effetti indesiderati:

Molto comune (> 1/10), Comune (> 1/100, < 1/10), Non comune (> 1/1.000, < 1/100), Raro (> 1/10.000, <1/1000), Molto raro (< 1/10.000), non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico:
Non comune: anemia (compresa anemia aplastica ed emolitica)
Raro: neutropenia, diminuzione dei livelli di emoglobina, diminuzioni dell'ematocrito, trombocitopenia, agranulocitosi, depressione midollare, pancitopenia, linfoadenopatia, malattie autoimmuni

Patologie endocrine:
Non noto: sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:
Non comune: ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4)

Disturbi psichiatrici e Patologie del sistema nervoso:
Comune: cefalea, depressione
Non comune: stato confusionale, sonnolenza, insonnia, nervosismo, parestesia, vertigini
Raro: sogni anomali, disturbi del sonno, disordini dell'equilibrio

Patologie dell'occhio:
Molto comune: visione offuscata

Patologie cardiache e vascolari:
Molto comune: capogiri
Comune: ipotensione (compresa ipotensione ortostatica), sincope, dolore al petto, disturbi del ritmo, angina pectoris, tachicardia
Non comune: ipotensione ortostatica, palpitazioni, infarto del miocardico, accidente cerebrovascolare* possibilmente secondario ad eccessiva ipotensione nei pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)
Raro: Fenomeno di Raynaud
Non noto: attacchi ischemici transitori (TIA), ictus.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:
Molto comune: tosse
Comune: dispnea
Non comune: rinorrea, dolore alla gola e raucedine, broncospasmo/asma
Raro: infiltrati polmonari, rinite, sinusite, alveolite allergica/polmonite eosinofila
Non noto: bronchite

Patologie gastrointestinali:
Molto comune*:* nausea
Comune*:* diarrea, dolore addominale, alterazione del gusto
Non comune*:* ileo, pancreatite, vomito, dispepsia, stipsi, anoressia, irritazioni gastriche, bocca secca, ulcera peptica
Raro*:* stomatite/ulcerazioni aftose, glossite
Molto raro*:* angioedema intestinale

Patologie epatobiliari:
Raro*:* insufficienza epatica, epatite – epatocellulare o colestatica, epatite compresa necrosi, colestasi (incluso ittero)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:
Comune: eruzione cutanea, ipersensibilità/edema angioneurotico: é stato segnalato edema angioneurotico di viso, estremità, labbra, lingua, glottide e/o laringe (vedere paragrafo 4.4)
Non comune: diaforesi, prurito, orticaria, alopecia
Raro: 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.
Non noto: reazioni cutanee allergiche quali esantema, onicolisi e modificazioni cutanee di tipo psoriasico

Patologie renali e urinarie:
Non comune: disfunzione renale, insufficienza renale, proteinuria
Raro: oliguria

Patologie dell’apparato riproduttivo e della mammella:
Non comune: impotenza
Raro: ginecomastia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:
Molto comune: astenia
Comune: fatica
Non comune: crampi muscolari, vampate, tinnito, malessere, febbre

Esami diagnostici:

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Comune: iperkaliemia, innalzamento della creatinina sierica
Non comune: innalzamento dell'urea, iponatriemia
Raro: 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
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/responabili.

4.9 Sovradosaggio

Sono disponibili dati limitati sul 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 stupore. 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 enaprilato superiori rispettivamente di 100 e 200 volte a quelli misurati con le normali dosi terapeutiche.

Il trattamento raccomandato in caso di sovradosaggio consiste in infusione endovenosa di una normale soluzione salina. Se si verifica ipotensione, il paziente dovrebbe essere posizionato in posizione da shock. Se disponibile, può essere preso in considerazione il trattamento con infusione di angiotensina II e/o catecolamine per via endovenosa. Se l'ingestione è recente, prendere le misure volte ad eliminare enalapril maleato (es. emesi, lavaggio gastrico, somministrazione di adsorbenti, e solfato di sodio). L'enalaprilato può essere rimosso dalla circolazione generale tramite emodialisi. (vedere paragrafo 4.4). La terapia mediante pacemaker è indicata in caso di bradicardia resistente alla terapia. Segni vitali, elettroliti sierici e la concentrazione di creatinina dovrebbero essere continuamente monitorati.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Enalapril maleato viene idrolizzato nel fegato in enalaprilato, un inibitore dell'enzima che converte l'angiotensina (ACE). L'ACE è un peptidildipeptidasi che catalizza la conversione dell'angiotensina I nel vasocostrittore angiotensina II.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L’inibizione dell’ACE riduce la sintesi del vasocostrittore angiotensina II nel tessuto e nel plasma, riducendo così la secrezione di aldosterone. Ciò può produrre un aumento dei livelli sierici di potassio. L’eliminazione della retroazione negativa dell’angiotensina II con secrezione di renina porta ad un aumento dell’attività della renina plasmatica.

Poiché l’ACE disgrega il peptide vasodepressore bradichinina, l’inibizione ACE produce una aumentata attività dei sistemi callicreina-chinina in circolo e locali (attivando così il sistema della prostaglandina). Questo meccanismo può avere un ruolo nell’attività antipertensiva degli ACE inibitori così come in vari effetti collaterali di questi farmaci.

Mentre il meccanismo attraverso il quale l’enalapril riduce la pressione sanguigna è ritenuto principalmente essere la soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, che gioca un ruolo fondamentale nella regolazione della pressione sanguigna, l’enalapril è un antipertensivo anche in pazienti con ipertensione a bassi livelli di renina.

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.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'enalapril somministrato per via orale viene rapidamente assorbito, con un picco sierico delle concentrazioni di Enalapril che avviene entro un'ora. Il grado di assorbimento dell'enalapril maleato è approssimativamente del 50/ 70 % e non è influenzato dalla concomitante assunzione di cibo.
L'enalapril maleato è un pro-farmaco e viene convertito nella forma attiva - enalaprilato - nel fegato. Il grado di assorbimento e dell'idrolisi dell'Enalapril sono simili per i vari dosaggi nel range terapeutico consigliato.
Il tempo per innalzare la concentrazione plasmatici dell'enalaprilato è di 3-4 ore dopo la somministrazione orale [dell'enalapril maleato]. Il legame alle proteine plasmatiche è del 50-60%. Ad eccezione della conversione in enalaprilato, non ci sono prove di un metabolismo significativo dell'Enalapril.

L'enalaprilato è eliminato principalmente per via renale. I componenti principali nell'urina sono l'enalaprilato, che rende conto del 40% della dose, ed Enalapril intatto. L'emivita di accumulazione (= emivita effettiva) dell'enalaprilato in seguito a dosi multiple dell'enalapril maleato è di 11 ore. L'emivita di eliminazione è di 35 ore. In soggetti con funzionalità renale normale, le concentrazioni sieriche di enalaprilato allo stato stazionario sono state raggiunte dal quarto giorno di somministrazione di enalapril maleato.

L'enalaprilato è dializzabile. L'emodialisi riduce la concentrazione plasmatica di enalaprilato del 46% circa. L'enalaprilato può essere eliminato dal plasma con dialisi peritoneale. L'Enalapril attraversa la barriera placentare.

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 µg/L (range compreso tra 0,54 e 5,9 µg/L) dopo 4-6 ore dalla somministrazione della dose. Il picco medio di enalaprilat è stato di 1,7 µg/L (range compreso tra 1,2 e 2,3 µg/L); i picchi si sono verificati in diversi tempi oltre 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 orale10 mg al giorno di enalapril per 11 mesi presenta un picco di enalapril nel latte materno di 2 µg/L 4 ore dopo la somministrazione della dose e un picco di enalaprilato di 0,75 µg/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 µg/L e di 0,63 µg/L. Non è stato rilevato enalaprilato nel latte (<0.2 µg/L) in una madre dopo 4 ore dalla somministrazione di una singola dose di 5 mg di

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 Enalapril non produce effetti avversi gravi sulla fertilità e sulla capacità riproduttiva nei ratti, e non è teratogeno. Attraversa la placenta e si è dimostrato fetotossico nei conigli nelle fasi intermedie e finali della gravidanza (per gli effetti sul feto vedere 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Le compresse contengono:

Croscarmellosa sodica,

Lattosio monoidrato,

Magnesio stearato,

Amido di mais pregelatinizzato,

Sodio idrogeno carbonato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

24 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C
Conservare nella confezione originale (blister).
Tenere il contenitore ben chiuso (contenitore PP).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore PP con disseccante e chiusura PE
da 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 60, 98 e 100 compresse
Blister alluminio/alluminio in astuccio esterno di cartone
da 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 60, 98 e 100 compresse

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ratiopharm GmbH, Graf-Arco Strasse 3 – Ulm (Germania)

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

10 compresse in blister	AIC n.	036316115/M
14 compresse in blister	AIC n.	036316127/M
20 compresse in blister	AIC n.	036316139/M
28 compresse in blister	AIC n.	036316141/M
30 compresse in blister	AIC n.	036316154/M
49 compresse in blister	AIC n.	036316166/M
50 compresse in blister	AIC n.	036316178/M
60 compresse in blister	AIC n.	036316180/M
98 compresse in blister	AIC n.	036316192/M
100 compresse in blister	AIC n.	036316204/M
10 compresse in contenitore	AIC n.	036316014/M
14 compresse in contenitore	AIC n.	036316026/M
20 compresse in contenitore	AIC n.	036316038/M
28 compresse in contenitore	AIC n.	036316040/M
30 compresse in contenitore	AIC n.	036316053/M
49 compresse in contenitore	AIC n.	036316065/M
50 compresse in contenitore	AIC n.	036316077/M
60 compresse in contenitore	AIC n.	036316089/M
98 compresse in contenitore	AIC n.	036316091/M
100 compresse in contenitore	AIC n.	036316103/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE

Decreto n. 1018/2004 del 28.07.2004 – G.U. n. 266 del 12.11.2004

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enalapril ratiopharm 20 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 20 mg di enalapril maleato

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

Compresse di forma rotonda, piatte, di colore arancio chiaro, del diametro di 9 mm, con linea di frattura su entrambi i lati e solco laterale e senza incisioni.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Ipertensione arteriosa
- Come terapia aggiuntiva nell'insufficienza cardiaca (scompenso cardiaco) ai diuretici non risparmiatori di potassio e, laddove appropriato, con digitale.
- Prevenzione dell'insufficienza cardiaca sintomatica nei pazienti asintomatici con funzionalità ridotta del ventricolo sinistro (frazione di eiezione ventricolare sinistra. LVEF ≤ 35%). Prova della disfunzione sistolica del ventricolo sinistro deve essere ottenuta attraverso appropriate tecniche diagnostiche prima di iniziare
- un trattamento preventivo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

L'assorbimento delle compresse di enalapril compresse non è influenzato dall'assunzione di cibo.
La dose deve essere personalizzata a seconda del profilo del paziente (vedere paragrafo 4.4) e della risposta pressoria.

Ipertensione

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La dose iniziale è da 5 mg ad un massimo di 20 mg, a seconda del grado di ipertensione e della condizione del paziente (vedere sotto). L'enalapril è somministrato una volta al giorno. Nei casi di ipertensione lieve, la dose iniziale raccomandata è da 5 a 10 mg. I pazienti con sistema renina-angiotensina-aldosterone fortemente attivato (es. ipertensione nefrovascolare, 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.

I pazienti a rischio elevato di ipotensione acuta grave devono essere monitorati dal medico, preferibilmente in ospedale.

Il precedente trattamento con diuretici ad alte dosi può portare a deplezione del volume ed a rischio di ipotensione, al momento di avviare il trattamento con enalapril . Per questi pazienti si raccomanda una dose iniziale uguale o inferiore a 5 mg. Se possibile, si deve sospendere la terapia diuretica per 2-3 giorni prima di intraprendere il trattamento con enalapril . La funzionalità renale ed il potassio sierico devono essere monitorati.
La dose abituale di mantenimento è di 20 mg al giorno. La dose massima di mantenimento è di 40 mg al giorno.

Dopo la somministrazione della prima dose, così come ogni volta che si aumenti il dosaggio con enalapril maleato e/o con un diuretico dell'ansa, questi pazienti devono essere monitorati dal medico per almeno 8 ore per evitare una reazione ipotensiva incontrollata. Ciò vale anche per i pazienti affetti da angina pectoris o patologie cerebrovascolari nei quali l'ipotensione eccessiva può causare infarto del miocardio o un accidente cerebrovascolare.

Per i pazienti affetti da ipertensione maligna e per quelli con insufficienza cardiaca grave la dose di enalapril maleato deve essere aggiustata in ospedale.

Insufficienza cardiaca/Disfunzione ventricolare sinistra asintomatica
Nel trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica, l'enalapril viene usato in associazione con i diuretici, e, quando appropriato, con digitale o beta-bloccanti. La dose iniziale di enalapril in pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica o disfunzione ventricolare sinistra asintomatica 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 il controlloefficace dell' ipotensione sintomatica, in seguito all' inizio della terapia con enalapril 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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 in Pazienti con Insufficienza Cardiaca/Disfunzione Ventricolare Sinistra Asintomatica:

Settimana	**Dose mg/die**
Settimana 1	Giorni da 1 a 3: 2,5 mg/die* in una singola dose
	Giorni da 4 a 7: 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 speciali per pazienti con funzione renale compromessa 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 (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 . La comparsa di ipotensione dopo la dose iniziale di enalapril non implica una sua recidiva durante la terapia cronica con Enalapril e non preclude l'uso continuato del farmaco. Si deve 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.

Clearance della Creatinina (CrCL) mL/min	**Dose Iniziale mg/die**
30<CrCL<80 ml/min.	5 -10 mg
10<CrCL ≤ 30 ml/min.	2,5 mg
CrCL ≤ 10 ml/min.	2,5 mg nei giorni di dialisi *

*Vedere paragrafo 4.4.
L'enalaprilato è dializzabile. Regolare la posologia nei giorni non di dialisi a seconda della risposta pressoria.

Uso negli anziani

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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. L'enalapril 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 ≥50 kg (vedere paragrafo 4.4). L'enalapril non è raccomandato nei neonati e nei pazienti pediatrici con tasso di filtrazione glomerulare <30 ml/min/1,73 m^2, in quanto non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione
Enalapril maleato può essere assunto indipendentemente dai pasti, ma deve essere assunto con una sufficiente quantità di liquido. La dose giornaliera è di solito presa come una singola dose al mattino può anche essere preso in due dosi separate, mattina e sera.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alla sostanza attiva o ad altri ACE inibitori o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

- In pazienti con anamnesi di edema angioneurotico o con edema angioneurotico
precedente alla terapia con ACE inibitori, o edema angioneurotico ereditario/idiopatico.

- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

- L'uso concomitante di Enalapril ratiopharm con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m^2) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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 compromissione della funzione renale. 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 potrebbe portare ad infarto miocardico o ad accidente cerebrovascolare.

Se insorge ipotensione, collocare il paziente supino 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.

In alcuni pazienti con insufficienza cardiaca con pressione arteriosa normale o bassa, L'enalapril potrebbe 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, potrebbe essere necessario ridurre la dose e/o sospendere il diuretico e/o l'enalapril .

Stenosi della valvola aortica o mitrale/Cardiopatia 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 evitate del tutto nei casi di shock cardiogeno e di occlusione significativa dal punto di vista emodinamico.

Funzione renale compromessa

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Nell'eventualità di compromissione renale (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 arteriose 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 stesosi 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 basse dosi, attente titolazioni e monitoraggio della funzione renale.

Trapianto di Rene
Non ci sono dati relativi alla somministrazione di enalapril maleato 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 è tuttora incompreso. 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 trattamento vasculitico, in terapia immunosoppressiva, in trattamento con allopurinolo o procainamide, o che presentano una combinazione di questi fattori

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 di segnalare qualunque segno di infezione.

Ipersensibilità/Edema angioneurotico
Nei pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, compreso l'enalapril , è stato segnalato edema angioneurotico 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 pazienteAnche 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 ligua 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 terapiaappropriata, che potrebbe 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 potrebbero essere a rischio maggiore di angioedema quando ricevono un ACE-inibitore. (Vedere anche paragrafo 4.3)

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

Pazienti Emodializzati

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Reazioni anafilattoidi sono state segnalate in pazienti dializzati con membrane da alto flusso (es. AN 69®) e trattati in concomitanza con un ACE inibitore. In questi pazienti deve essere preso in considerazione l'uso di un diverso tipo di membrana da dialisi o una differente classe di agenti antidepressivi.

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
Con l'uso di ACE-inibitori è stato segnalato l'esordio della tosse. Solitamente si tratta di tosse non produttiva, persistente, che si risolve dopo sospensione del trattamento. Nel contesto della diagnosi differenziale della tosse, si deve 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
In alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso l'enalapril , sono stati osservati aumenti del potassio sierico. 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, (es. spironolattone, eplerenone, triamterene, o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio; od i pazienti che assumono altri farmaci associati con aumenti di potassio sierico (per es., eparina).
L'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o di sostituti del sale contenenti potassio, in particolare in pazienti con compromissione della funzione renale, 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 (vedere paragrafo 4.5).

Litio
In generale, l'associazione di litio ed enalapril non è raccomandata(vedere paragrafo 4.5).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Lattosio
Enalapril Ratiopharm contiene lattosio, pertanto i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale. Enalapril Ratiopharm contiene meno di 200 mg di lattosio in ogni compressa.

Pazienti anziani
Nei pazienti anziani si può verificare una risposta superiore a quella dei pazienti più giovani. Ai pazienti dai 65 anni di età in su si raccomanda di iniziare la terapia con una dose iniziale di 2.5 mg di enalapril maleato, e di monitorare, nella fase iniziale della terapia, la pressione sanguigna e/o i parametri di laboratorio rappresentativi.

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 Ratiopharm non è raccomandato nei bambini per indicazioni diverse dall'ipertensione.
Enalapril Ratiopharm non è raccomandato nei neonati e nei pazienti pediatrici con tasso di filtrazione glomerulare <30 ml/min/1,73 m², a causa della mancanza di dati (vedere paragrafo 4.2).

Gravidanza e Allattamento
La terapia con ACE inibitori non deve essere intrapresa durante la gravidanza. A meno che la terapia continuata con ACE inibitori 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).

L'uso di enalapril non è raccomandato durante l'allattamento al seno (vedere paragrafi 4.6 e 5.2).

Differenze etniche
Come avviene per altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, apparentemente 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.

Iperaldosteronismo primario
I pazienti affetti da iperaldosteronismo primario generalmente non rispondono agli antipertensivi i cui effetti si basano sull'inibizione del sistema renina-angiotensina. L'uso di enalapril maleato non è pertanto raccomandato.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.5 Interazioni con altri farmaci ed altre forme di interazione

Per l'enalapril maleato o per gli altri ACE inibitori sono state descritte le seguenti interazioni quando utilizzati contemporaneamente con:

Diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio
Gli ACE-inibitori attenuano la perdita di potassio indotta dai diuretici. I diuretici risparmiatori di potassio (es. spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio potrebbero portare ad aumenti significativi del potassio nel siero. Se il loro uso concomitante risulta indicato a causa di ipopotassiemia accertata, devono essere usati con cautela e monitorando di frequente i livelli di potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

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 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 antipertensivi

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

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).

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 di 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 potrebbe determinare un ulteriore riduzione della pressione (vedere paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)
La somministrazione cronica di FANS può ridurre l'effetto antipertensivo di un ACE-inibitore.
I FANS (inclusi gli inibitori della COX-2) e gli ACE-inibitori hanno un effetto additivo sull'innalzamento del potassio sierico e possono portare a deterioramento della funzione renale. Normalmente questi effetti sono reversibili. In rari casi può insorgere insufficienza renale acuta, particolarmente in pazienti con compromissione della funzione renale (ad esempio soggetti anziani o pazienti che presentano una deplezione del volume, inclusi quelli che sono sottoposti a terapia diuretica). 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.

Sali d'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
I simpaticomimetici possono ridurre gli effetti antipertensivi degli ACE inibitori.

Antidiabetici
Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE-inibitori e antidiabetici (insuline, ipoglicemizzanti orali) può potenziare 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).

Alcool
Gli ACE inibitori aumentano l'effetto dell'alcool. L'alcool accentua gli effetti ipotensivi degli ACE inibitori.

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

Cloruro di sodio
Un'elevata assunzione di sodio con la dieta può ridurre l'abbassamento della pressione arteriosa e gli effetti benefici dell'enalapril sui sintomi dell'insufficienza cardiaca.

Allopurinolo, farmaci citotossici antineoplastici, agenti immunosoppressori, corticosteroidi sistemici e procainamide
Aumentato rischio di neutropenia e agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Antiacidi
Inducono una diminuzione della biodisponibilità degli ACE inibitori.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso degli ACE inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). 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 sia considerata essenziale, le pazienti che intendono pianificare 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.

E' noto che nell'uomo l'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza induce fetotossicità (diminuzione della funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo dell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (Vedere paragrafo 5.3.).

Ci sono stati casi di oligoidramnios, che presumibilmente indica una diminuzione della funzionalità renale fetale e che puo' 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 dell'Enalapril durante l'allattamento 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 durante l'allattamento può essere considerato se il trattamento risulta essere necessario per la madre, purché il bambino venga monitorato per eventuali effetti avversi.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.7 Effetti sulla capacità di guidare ed utilizzare macchinari

Al momento di guidare veicoli o di utilizzare macchinari, si deve considerare che si possono verificare capogiri ostanchezza.

4.8 Effetti indesiderati

L'enalapril maleato e gli altri ACE inibitori sono stati associati ai seguenti effettiindesiderati:

Molto comune (> 1/10), Comune (> 1/100, < 1/10), Non comune (> 1/1.000, < 1/100), Raro (> 1/10.000, <1/1000), Molto raro (< 1/10.000), non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico:
Non comune: anemia (compresa anemia aplastica ed emolitica)
Raro: neutropenia, diminuzione dei livelli di emoglobina, diminuzione dell'ematocrito, trombocitopenia, agranulocitosi, depressione midollare, pancitopenia, linfoadenopatia, malattie autoimmuni

Patologie endocrine:
Non noto: sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:
Non comune: ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4)

Disturbi psichiatrici e Patologie del sistema nervoso:
Comune: cefalea, depressione
Non comune: stato confusionale, sonnolenza, insonnia, nervosismo, parestesia, vertigini
Raro: sogni anomali, disturbi del sonno, disordini dell'equilibrio

Patologie dell'occhio:
Molto comune: visione offuscata

Patologie cardiache e vascolari:
Molto comune: capogiri
Comune: ipotensione (compresa ipotensione ortostatica), sincope, dolore al petto, disturbi del ritmo, angina pectoris, tachicardia
Non comune: ipotensione ortostatica, palpitazioni, infarto del miocardico, accidente cerebrovascolare* possibilmente secondario ad eccessiva ipotensione nei pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)
Raro: Fenomeno di Raynaud
Non noto: attacchi ischemici transitori (TIA), ictus.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:
Molto comune: tosse

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Comune: dispnea
Non comune: rinorrea, dolore alla gola e raucedine, broncospasmo/asma
Raro: infiltrati polmonari, rinite, sinusite, alveolite allergica/polmonite eosinofila
Non noto: bronchite

Patologie gastrointestinali:
Molto comune*:* nausea
Comune*:* diarrea, dolore addominale, alterazione del gusto
Non comune*:* ileo, pancreatite, vomito, dispepsia, stipsi, anoressia, irritazioni gastriche, bocca secca, ulcera peptica
Raro*:* stomatite/ulcerazioni aftose, glossite
Molto raro*:* angioedema intestinale

Patologie epatobiliari:
Raro*:* insufficienza epatica, epatite – epatocellulare o colestatica, epatite compresa necrosi, colestasi (incluso ittero)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:
Comune: eruzione cutanea, ipersensibilità/edema angioneurotico: é stato segnalato edema angioneurotico di viso, estremità, labbra, lingua, glottide e/o laringe (vedere paragrafo 4.4)
Non comune: diaforesi, prurito, orticaria, alopecia
Raro: 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.
Non noto: reazioni cutanee allergiche quali esantema, onicolisi e modificazioni cutanee di tipo psoriasico

Patologie renali e urinarie:
Non comune: disfunzione renale, insufficienza renale, proteinuria
Raro: oliguria

Patologie dell’apparato riproduttivo e della mammella:
Non comune: impotenza
Raro: ginecomastia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:
Molto comune: astenia
Comune: fatica
Non comune: crampi muscolari, vampate, tinnito, malessere, febbre

Esami diagnostici:
Comune: iperkaliemia, innalzamento della creatinina sierica
Non comune: innalzamento dell’urea, iponatriemia

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Raro: 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
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 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 stupore. 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 enaprilato superiori rispettivamente di 100 e 200 volte a quelli misurati con le normali dosi terapeutiche.

Il trattamento raccomandato in caso di sovradosaggio consiste in infusione endovenosa di una normale soluzione salina. Se si verifica ipotensione, il paziente dovrebbe essere posizionato in posizione da shock. Se disponibile, può essere preso in considerazione il trattamento con infusione di angiotensina II e/o catecolamine per via endovenosa. Se l'ingestione è recente, prendere le misure volte ad eliminare enalapril maleato (es. emesi, lavaggio gastrico, somministrazione di adsorbenti, e solfato di sodio). L'enalaprilato può essere rimosso dalla circolazione generale tramite emodialisi. (vedere paragrafo 4.4). La terapia mediante pacemaker è indicata in caso di bradicardia resistente alla terapia. Segni vitali, elettroliti sierici e concentrazione di creatinina dovrebbero essere contestualmente monitorati.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Enalapril maleato viene idrolizzato nel fegato in enalaprilato, un inibitore dell'enzima che converte l'angiotensina (ACE). L'ACE è un peptidildipeptidasi che catalizza la conversione dell'angiotensina I nel vasocostrittore angiotensina II.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L’inibizione dell’ACE riduce la sintesi del vasocostrittore angiotensina II nel tessuto e nel plasma, riducendo così la secrezione di aldosterone. Ciò può produrre un aumento dei livelli sierici di potassio. L’eliminazione della retroazione negativa dell’angiotensina II con secrezione di renina porta ad un aumento dell’attività della renina plasmatica.

Poiché l’ACE disgrega il peptide vasodepressore bradichinina, l’inibizione ACE produce una aumentata attività dei sistemi callicreina-chinina in circolo e locali (attivando così il sistema della prostaglandina). Questo meccanismo può avere un ruolo nell’attività antipertensiva degli ACE inibitori così come in vari effetti collaterali di questi farmaci.

Mentre il meccanismo attraverso il quale l’enalapril riduce la pressione sanguigna è ritenuto principalmente essere la soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, che gioca un ruolo fondamentale nella regolazione della pressione sanguigna, l’enalapril è un antipertensivo anche in pazienti con ipertensione a bassi livelli di renina.

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.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'enalapril somministrato per via orale viene rapidamente assorbito, con un picco sierico delle concentrazioni di Enalapril che avviene entro un'ora. Il grado di assorbimento dell'enalapril maleato è approssimativamente del 50/ 70 % e non è influenzato dalla concomitante assunzione di cibo.
L'enalapril maleato è un pro-farmaco e viene convertito nella forma attiva - enalaprilato - nel fegato. Il grado di assorbimento e dell'idrolisi dell'Enalapril sono simili per i vari dosaggi nel range terapeutico consigliato.
Il tempo per innalzare la concentrazione plasmatici dell'enalaprilato è di 3-4 ore dopo la somministrazione orale [dell'enalapril maleato]. Il legame alle proteine plasmatiche è del 50-60%. Ad eccezione della conversione in enalaprilato, non ci sono prove di un metabolismo significativo dell'Enalapril.

L'enalaprilato è eliminato principalmente per via renale. I componenti principali nell'urina sono l'enalaprilato, che rende conto del 40% della dose, ed Enalapril intatto. L'emivita di accumulazione (= emivita effettiva) dell'enalaprilato in seguito a dosi multiple dell'enalapril maleato è di 11 ore. L'emivita di eliminazione è di 35 ore. In soggetti con funzionalità renale normale, le concentrazioni sieriche di enalaprilato allo stato stazionario sono state raggiunte dal quarto giorno di somministrazione di enalapril maleato.

L'enalaprilato è dializzabile. L'emodialisi riduce la concentrazione plasmatica di enalaprilato del 46% circa. L'enalaprilato può essere eliminato dal plasma con dialisi peritoneale. L'Enalapril attraversa la barriera placentare.

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 µg/L (range compreso tra 0,54 e 5,9 µg/L) dopo 4-6 ore dalla somministrazione della dose. Il picco medio di enalaprilat è stato di 1,7 µg/L (range compreso tra 1,2 e 2,3 µg/L); i picchi si sono verificati in diversi tempi oltre 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 orale10 mg al giorno di enalapril per 11 mesi presenta un picco di enalapril nel latte materno di 2 µg/L 4 ore dopo la somministrazione della dose e un picco di enalaprilato di 0,75 µg/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 µg/L e di 0,63 µg/L. Non è stato rilevato enalaprilato nel latte (<0.2 µg/L) in una

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 Enalapril non produce effetti avversi gravi sulla fertilità e sulla capacità riproduttiva nei ratti, e non è teratogeno. Attraversa la placenta e si è dimostrato fetotossico nei conigli nelle fasi intermedie e finali della gravidanza (per gli effetti sul feto vedere 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Le compresse contengono:

Croscarmellosa sodica,

Lattosio monoidrato,

Magnesio stearato,

Amido di mais pregelatinizzato,

Sodio idrogeno carbonato

Ossido di ferro rosso (E172)

Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C
Conservare nella confezione originale (blister).
Tenere il contenitore ben chiuso (contenitore PP).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore PP con disseccante e chiusura PE
da 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 60, 98 e 100 compresse

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Blister alluminio/alluminio in astuccio esterno di cartone
da 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 60, 98 e 100 compresse

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ratiopharm GmbH, Graf-Arco Strasse 3 – Ulm (Germania)

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

10 compresse in blister	AIC n.	036316317/M
14 compresse in blister	AIC n.	036316329/M
20 compresse in blister	AIC n.	036316331/M
28 compresse in blister	AIC n.	036316343/M
30 compresse in blister	AIC n.	036316356/M
49 compresse in blister	AIC n.	036316368/M
50 compresse in blister	AIC n.	036316370/M
60 compresse in blister	AIC n.	036316382/M
98 compresse in blister	AIC n.	036316394/M
100 compresse in blister	AIC n.	036316406/M
10 compresse in contenitore	AIC n.	036316216/M
14 compresse in contenitore	AIC n.	036316228/M
20 compresse in contenitore	AIC n.	036316230/M
28 compresse in contenitore	AIC n.	036316242/M
30 compresse in contenitore	AIC n.	036316255/M
49 compresse in contenitore	AIC n.	036316267/M
50 compresse in contenitore	AIC n.	036316279/M
60 compresse in contenitore	AIC n.	036316281/M
98 compresse in contenitore	AIC n.	036316293/M
100 compresse in contenitore	AIC n.	036316305/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELLA AUTORIZZAZIONE

Decreto n. 1018/2004 del 28.07.2004 – G.U. n. 266 del 12.11.2004

10. DATA DI REVISIONEDEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco