RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enalapril Sandoz 5 mg compresse
Enalapril Sandoz 20 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 5 mg di enalapril maleato.
Ogni compressa contiene 20 mg di enalapril maleato.

Enalapril Sandoz 5 mg compresse:
Eccipiente con effetto noto: ogni compressa contiene 123,3 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

Enalapril Sandoz 20 mg compresse:
Eccipiente con effetto noto: ogni compresa contiene 111,9 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Enalapril Sandoz 5 mg compresse:
compresse di colore bianco, rotonde, piatte, smussate, con linea di frattura su di un lato.

Enalapril Sandoz 20 mg compresse:
compresse di colore arancione chiaro, rotonde, piatte, smussate con linea di frattura su di un lato, con punti bianchi sulla superficie e nella massa della compressa.

La linea di incisione sulla compressa serve solo per agevolarne la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

- Trattamento dell'ipertensione.
- Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica.
- Prevenzione dell'insufficienza cardiaca sintomatica in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica (frazione di eiezione ≤ 35%) (vedere paragrafo 5.1.).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
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).

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia
Gli alimenti non interferiscono con l'assorbimento di enalapril maleato.

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

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

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

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

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

Tabella 1: Titolazione del dosaggio di enalapril maleato suggerito in pazienti con insufficienza cardiaca/disfunzione ventricolare sinistra asintomatica.

Settimana	Dosaggio mg/die

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
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).

1° settimana	**Giorni 1–3**: 2,5 mg/die* in dose singola **Giorni 4–7**: 5 mg/die divisi in 2 dosi
2° settimana	10 mg/die in dose singola o divisi in 2 dosi
3° e 4° settimana	20 mg/die in dose singola o divisi in 2 dosi

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

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

Dose nell'insufficienza renale
In generale, si devono prolungare gli intervalli fra le somministrazioni di enalapril e/o ridurre la dose.

Tabella 2: Dose nell'insufficienza renale

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

*Vedere paragrafo 4.4– Pazienti in emodialisi

L'enalaprilato è dializzabile. Durante i giorni in cui i pazienti non sono in dialisi si deve aggiustare la dose a seconda della risposta pressoria.

Uso negli anziani
La dose deve essere in linea con la funzione renale del paziente anziano (vedere paragrafo 4.4 – Compromissione della funzione renale).

Popolazione pediatrica
Per i pazienti in grado di deglutire le compresse, la dose deve essere individualizzata a seconda del profilo del paziente e della risposta pressoria. La dose iniziale raccomandata è di 2,5 mg in pazienti da 20 a <50 kg e di 5 mg in pazienti ≥50 kg. Enalapril Sandoz viene somministrato una volta al giorno. Il

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
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).

dosaggio deve essere aggiustato secondo i bisogni del paziente fino ad un massimo di 20 mg al giorno in pazienti da 20 a <50 kg e 40 mg in pazienti ≥50 kg (vedere paragrafo 4.4).

L'enalapril maleato non è raccomandato in neonati ed in pazienti pediatrici con velocità di filtrazione glomerulare <30 mL/min/1,73 m^2 perchè non vi sono dati disponibili.

Modo di somministrazione
Uso orale.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o a qualsiasi altro ACE-inibitore.
- Anamnesi di angioedema associato a una precedente terapia con ACE-inibitori.
- Angioedema ereditario o idiopatico.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- L'uso concomitante di Enalapril Sandoz con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (GFR <60 ml/min/1.73 m^2) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan. Enalapril Sandoz non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipotensione sintomatica
Raramente è stata riscontrata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata. Nei pazienti ipertesi in terapia con enalapril maleato, l'ipotensione sintomatica è più probabile che si verifichi se il paziente ha avuto una deplezione di volume, ad esempio per una terapia con diuretici, dieta iposodica, dialisi, diarrea o vomito (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). In pazienti con insufficienza cardiaca, con o senza insufficienza renale associata, è stata osservata ipotensione sintomatica. Ciò è più probabile che accada in quei pazienti con i gradi più severi di insufficienza cardiaca, testimoniata dall'uso di alte dosi di diuretici dell'ansa, dall'iponatriemia o dalla compromissione renale funzionale. In questi pazienti, la terapia deve essere iniziata sotto controllo medico e i pazienti debbono essere seguiti attentamente ogni volta che la dose di enalapril maleato e/o del diuretico viene aggiustata.
Simili considerazioni possono essere applicate a pazienti con cardiopatia ischemica o con un'affezione cerebrovascolare, in cui un'eccessiva caduta pressoria potrebbe determinare infarto miocardico o un accidente cerebrovascolare.

Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, essere sottoposto ad infusione endovenosa di soluzione di cloruro di sodio. Una transitoria risposta ipotensiva non è una controindicazione ad ulteriori dosi, che di solito possono essere somministrate senza difficoltà

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
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

una volta che la pressione arteriosa è riaumentata dopo l'espansione della volemia.
Il trattamento con enalapril maleato può dar luogo, in alcuni pazienti affetti da insufficienza cardiaca con pressione arteriosa normale o bassa, a un ulteriore abbassamento pressorio. Tale effetto è previsto e in genere non è necessario sospendere il trattamento. Se l'ipotensione diventa sintomatica, si rende necessaria una riduzione della dose e/o l'interruzione del diuretico e/o di enalapril maleato.

Stenosi aortica o della valvola mitrale/cardiomiopatia ipertrofica
Come tutti i vasodilatatori, gli ACE-inibitori devono essere usati con cautela in pazienti con ostruzione ventricolare sinistra a livello valvolare o del tratto di efflusso e in caso di shock cardiogeno ed ostruzione emodinamica significativa.

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

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

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

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

Trapianto di rene
Non c'è esperienza clinica riguardante la somministrazione di enalapril maleato in pazienti con trapianto di rene recente. Il trattamento con enalapril maleato non è pertanto raccomandato.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
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).

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

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

Ipersensibilità/Angioedema
In pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, incluso enalapril maleato, è stato segnalato angioedema del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe. Ciò può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. In tali casi, enalapril maleato deve essere prontamente sospeso e si deve istituire un appropriato monitoraggio per assicurarsi della completa regressione dei sintomi prima di dimettere il paziente. Anche nei casi di edema limitato alla lingua, senza compromissione respiratoria, i pazienti possono richiedere osservazione prolungata dato che il trattamento con antistaminici e corticosteroidi potrebbe non essere sufficiente.

Molto raramente sono stati segnalati casi fatali di angioedema associato con edema laringeo o edema della lingua. In pazienti con interessamento di lingua, glottide o laringe è probabile che si verifichi un'ostruzione delle vie aeree, specialmente in quelli con anamnesi di interventi chirurgici a carico delle vie respiratorie.
In caso di interessamento di lingua, glottide o laringe, scatenanti con probabilità di ostruzione delle vie respiratorie, deve essere prontamente somministrata una appropriata terapia come soluzione di adrenalina 1:1000 sottocute (da 0,3 mL a 0,5 mL) e/o deve essere assicurato il mantenimento della pervietà delle vie aeree.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
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

non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

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

È' stato segnalato che i pazienti neri che ricevono ACE-inibitori hanno una incidenza più elevata di angioedema rispetto a quelli non di etnia nera.

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

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

Reazioni anafilattoidi in corso di aferesi LDL
Raramente, pazienti che ricevevano ACE-inibitori durante l'aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destran-solfato hanno sviluppato reazioni anafilattoidi potenzialmente fatali. Tali reazioni sono state evitate con la temporanea interruzione della terapia con ACE-inibitori prima di ogni seduta di aferesi.

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

Ipoglicemia
Pazienti diabetici trattati con antidiabetici orali o insulina che iniziano una terapia con ACE inibitori devono essere istruiti a monitorare strettamente la glicemia per identificare casi di ipoglicemia specialmente durante il primo mese di trattamento combinato (vedere paragrafo 4.5)

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

Chirurgia/Anestesia

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
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

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

Iperkaliemia
In alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso enalapril, sono stati osservati aumenti del potassio sierico.
Gli ACE-inibitori possono provocare iperkaliemia poiché inibiscono il rilascio di aldosterone. Tale effetto non è solitamente significativo nei pazienti con una funzione renale nella norma. Tuttavia, nei pazienti con una funzione renale compromessa, con un peggioramento della funzionalità renale, con età maggiore di 70 anni, con diabete mellito, eventi concomitanti in particolare la disidratazione, lo scompenso cardiaco acuto, l'acidosi metabolica e in pazienti che assumono integratori di potassio (inclusi sostituti del sale), diuretici risparmiatori del potassio (ad esempio spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), o in pazienti che assumono altri medicinali associati con aumenti di potassio sierico (per es. eparina, trimetoprim, cotrimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo e soprattutto antagonisti dell'aldosterone o bloccanti del recettore dell'angiotensina), si può verificare iperkaliemia. L'uso di integratori contenenti potassio o sostituti del sale contenenti potassio particolarmente in pazienti con compromissione della funzionalità renale può causare un incremento significativo delle concentrazioni sieriche di potassio. L'iperkaliemia può causare aritmie gravi, a volte fatali. Se l'uso concomitante di enalapril e uno qualsiasi dei farmaci sopra menzionati è ritenuto appropriato, questi devono essere usati con cautela e con un monitoraggio frequente del potassio sierico. I diuretici risparmiatori del potassio e i bloccanti del recettore dell'angiotensina devono essere usati con cautela nei pazienti in terapia con ACE-inibitori e si devono contestualmente monitorare il potassio sierico e la funzione renale (vedere paragrafo 4.5).

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

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).

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.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
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).

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

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

Popolazione pediatrica
Vi è esperienza limitata in termini di efficacia e sicurezza nei bambini ipertesi di età superiore ai 6 anni, ma non vi è alcuna esperienza per le altre indicazioni. Sono disponibili dati limitati di farmacocinetica nei bambini al di sopra di 2 mesi (vedere paragrafi 4.2, 5.1 e 5.2). L'enalapril maleato non è raccomandato nei bambini per indicazioni diverse dall'ipertensione.

L'enalapril maleato non è raccomandato nei neonati e nei pazienti pediatrici con velocità di filtrazione glomerulare <30 mL/min/1,73 m^2 perché non vi sono dati al riguardo (vedere paragrafo 4.2).

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

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

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Medicinali che aumentano il rischio di angioedema

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
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’uso concomitante di ACE-inibitori e sacubitril/valsartan è controindicato poiché aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L’uso concomitante di ACE-inibitori e racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

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

Diuretici (tiazidici o diuretici dell’ansa)
Il precedente trattamento con alte dosi di diuretici può dare luogo a deplezione di volume e a rischio di ipotensione quando si inizia la terapia con enalapril (vedere paragrafo 4.4). Gli effetti ipotensivi possono essere ridotti dall’interruzione dei diuretici, dall’aumento della volemia o dall’assunzione di sali o instaurando una terapia con enalapril a bassa dose.

Altri agenti antiipertensivi
L’uso concomitante di questi farmaci può aumentare l’effetto ipotensivo dell’enalapril L’uso concomitante con nitroglicerina ed altri nitrati o altri vasodilatatori può ridurre ulteriormente la pressione arteriosa.

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

Antidepressivi triciclici/Antipsicotici/Anestetici/Narcotici
L’uso concomitante di alcuni farmaci anestetici, antidepressivi triciclici ed antipsicotici con gli ACE-inibitori può risultare in un’ulteriore riduzione della pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
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

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

La somministrazione concomitante dei FANS (inclusi gli inibitori COX-2) e antagonisti del recettore dell'angiotensina o ACE-inibitori hanno un effetto additivo sull'aumento del potassio sierico e possono dare luogo a deterioramento della funzionalità renale. Questi effetti sono usualmente reversibili. Raramente può verificarsi insufficienza renale acuta, specialmente in pazienti con compromissione della funzionalità renale (come gli anziani o pazienti volume-depleti, inclusi quelli in terapia con diuretici). Pertanto, la combinazione deve essere somministrata con cautela nei pazienti con funzionalità renale compromessa.
I pazienti devono essere adeguatamente idratati e si deve considerare il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e successivamente periodicamente.

Derivati dell'oro
Raramente sono state segnalate reazioni nitroidi (i sintomi possono includere rossore facciale, nausea, vomito ed ipotensione) in pazienti in terapia con composti iniettabili dell'oro (sodio aurotiomalato) e concomitante terapia con ACE inibitori, incluso l'enalapril maleato.

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

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

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

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

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

Acido acetilsalicilico, trombolitici e betabloccanti

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
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’enalapril può essere somministrato con sicurezza in concomitanza con acido acetilsalicilico (a dosi cardiologiche), trombolitici e betabloccanti.

Popolazione pediatrica
Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

L’evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell’esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio.
Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l’uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore.
Quando viene diagnosticata una gravidanza, la terapia con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.
È’ noto che nella donna l’esposizione ad ACE inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell’ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (vedere paragrafo 5.3). Si è verificato oligoidramnios materno, che presumibilmente indica una diminuita funzione renale fetale, e può causare contratture degli arti, deformazioni cranio-facciali e lo sviluppo del polmone ipoplasico.
Se dovesse verificarsi un’esposizione a un ACE inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.
I neonati le cui madri abbiano assunto ACE inibitori devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l’ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento
Limitati dati di farmacocinetica dimostrano concentrazioni molto basse nel latte materno (vedere paragrafo 5.2). Sebbene queste concentrazioni sembrino essere clinicamente irrilevanti, l’uso di Enalapril Sandoz in allattamento non è raccomandato per i neonati pretermine e nelle prime settimane dopo il parto, a causa del rischio ipotetico di effetti cardiovascolari e renali e perché non c’è abbastanza esperienza clinica.
Nei neonati più grandi, se ritenuto necessario per la madre, Enalapril Sandoz può essere assunto durante l'allattamento, ma in questo caso il neonato deve essere seguito per la possibile comparsa di eventi avversi.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
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 veicoli e sull'uso di macchinari

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

4.8. Effetti indesiderati

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

Tabella 3: effetti indesiderati di enalapril

Classificazione per sistemi e organi	**Molto comune (≥ 1/10)**	**Comune (≥ 1/100, < 1/10)**	**Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)**	**Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)**	**Molto raro (< 1/10,000)**	**Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)**
Patologie del sistema emolinfopoietico			anemia (comprese anemia aplastica e emolitica)	neutropenia, diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito, trombocitopenia, agranulocitosi, depressione midollare, pancitopenia, linfoadenopatia, malattie autoimmuni.		

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
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).

Patologie endocrine						sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4)			
Disturbi psichiatrici		depressione	confusione, insonnia, nervosismo	alterazioni dell'attività onirica, disturbi del sonno		
Patologie del sistema nervoso	capogiro	Cefalea, sincope, alterazione del gusto	sonnolenza, parestesia, vertigini			
Patologie dell'occhio	visione offuscata					
Patologie dell'orecchio e del labirinto			tinnito			
Patologie cardiache		dolore toracico, disaritmie, angina pectoris, tachicardia	palpitazioni, infarto del miocardio o accidente cerebrovascolare *, possibil			

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
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).

			mente secondario a eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)			
Patologie vascolari		ipotensione (inclusa l'ipotensione ortostatica),	Rossore, ipotensione ortostatica	fenomeno di Raynaud		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	tosse	dispnea	rinorrea, dolore alla gola e raucedine, broncospasmo/asma	infiltrati polmonari, rinite, alveolite allergica/polmonite eosinofila		
Patologie gastrointestinali	nausea	diarrea, dolore addominale,	ileo, pancreatite, vomito, dispepsia, stipsi, anoressia, irritazioni gastriche, secchezza delle fauci, ulcera peptica	stomatite/ulcere aftose, glossite	angioedema intestinale	
Patologie epatobiliari				insufficienza epatica, epatite –		

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
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

				epatocellulare o colestatica, epatite con necrosi, colestasi (con ittero)		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		eruzione cutanea, ipersensibilità/angioedema: sono stati segnalati angioedema del volto, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe (vedere paragrafo 4.4).	diaforesi, prurito, orticaria, alopecia	eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa, necrolisi epidermica tossica, pemfigo, eritroderma		È stato segnalato un complesso sintomatologico che può includere alcune o tutte le seguenti condizioni: febbre, sierosite, vasculite, mialgia/miosite, artralgia/artrite, positività per gli anticorpi antinucleo, VES elevata, eosinofilia e leucocitosi. Possono verificarsi eruzione cutanea, fotosensibilità o

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
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).

						altre manifestazioni dermatologiche
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo			Crampi muscolari			
Patologie renali e urinarie			disfunzione renale, insufficienza renale, proteinuria	oliguria		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			impotenza	ginecomastia		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	astenia	affaticamento	malessere, febbre			
Esami diagnostici		iperkaliemia, aumenti della creatinina sierica	aumenti della uremia, iponatremia	aumenti degli enzimi epatici, aumenti della bilirubinemia		

* Tassi di incidenza comparabili con quelli del placebo e del gruppo di controllo attivo negli studi clinici.

<u>Segnalazione delle reazioni avverse sospette</u>

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
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).

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

4.9. Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
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’ACE è identico alla chininasi II. Quindi l’enalapril maleato può bloccare anche la degradazione della bradichinina, un potente peptide vasodilatatore. Il ruolo esercitato da questa azione sugli effetti terapeutici dell’enalapril maleato deve tuttavia essere ancora chiarito.

Meccanismo d’azione

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

Effetti farmacodinamici

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

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

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

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

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

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

In pazienti con insufficienza cardiaca in terapia con digitale e diuretici, il trattamento con enalapril maleato compresse o parenterale è stato associato a diminuzione delle resistenze periferiche e della pressione arteriosa. La gittata

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022

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).

cardiaca è aumentata, mentre è diminuita la frequenza cardiaca (di solito elevata in pazienti con insufficienza cardiaca). Anche la pressione capillare polmonare di incuneamento si è ridotta. La tolleranza allo sforzo e la gravità dello scompenso, misurati secondo i criteri della New York Heart Association, sono migliorati. Queste azioni si sono mantenute durante la terapia cronica.

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

Doppio blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)
Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.
ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. 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 iperkaliemia, 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 (iperkaliemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Efficacia clinica e sicurezza
Uno studio, multicentrico, randomizzato, in doppio-cieco, controllato con placebo (Studio di prevenzione SOLVD) ha esaminato una popolazione con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica (LVEF<35%). 4228 pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo (n=2117) o enalapril (n=2111). Nel gruppo placebo, hanno sviluppato insufficienza cardiaca o sono deceduti 818 pazienti (38,6%) rispetto a 630 nel gruppo enalapril (29,8%) (riduzione del

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
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).

rischio: 29%; IC 95%; 21-36%; p<0,001). 518 pazienti nel gruppo placebo (24,5%) e 434 nel gruppo enalapril (20,6%) sono deceduti o sono stati ospedalizzati per peggioramento o inizio di insufficienza cardiaca (riduzione del rischio 20%; IC 95%; 9-30%; p<0,001).

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

Popolazione pediatrica
Vi è esperienza d'uso limitata in pazienti pediatrici ipertesi di età superiore a 6 anni.
In uno studio clinico su 110 pazienti pediatrici ipertesi da 6 a 16 anni con peso corporeo ≥20 kg e velocità di filtrazione glomerulare >30 mL/min/1,73 m^2, ai pazienti con peso corporeo <50 kg sono stati somministrati 0,625, 2,5 o 20 mg di enalapril/die e ai pazienti con peso corporeo ≥50 kg sono stati somministrati 1,25, 5 o 40 mg di enalapril/die. La somministrazione di enalapril una volta al giorno ha abbassato la pressione minima in modo dose-dipendente. L'efficacia antiipertensiva dose-dipendente dell'enalapril è risultata essere costante per tutti i sottogruppi (età, stadio di Tanner, sesso, razza). Le dosi più basse studiate, 0,625 mg e 1,25 mg, corrispondenti a una media di 0,02 mg/kg in monosomministrazione giornaliera, non hanno tuttavia apparentemente mostrato una risposta antiipertensiva costante. La dose più alta studiata è stata 0,58 mg/kg (fino a 40 mg) in monosomministrazione giornaliera. Il profilo degli eventi avversi per i pazienti pediatrici non è diverso da quello osservato nei pazienti adulti.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
L'enalapril per via orale è rapidamente assorbito; la concentrazione sierica massima dell'enalapril viene raggiunta entro un'ora dalla somministrazione.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
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).

Basandosi sulla quantità escreta con le urine, la percentuale di assorbimento di enalapril da enalapril compresse per via orale è approssimativamente del 60%. L'assorbimento di enalapril per via orale non è influenzato dalla presenza di alimenti a livello del tratto gastrointestinale.

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

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

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

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

Danno renale
L'esposizione a enalapril ed enalaprilato è aumentata in pazienti con insufficienza renale. In pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina 40-60 ml/min), l'AUC dell'enalaprilato allo stadio stazionario è risultata di due volte maggiore rispetto a pazienti con funzione renale normale dopo somministrazione di 5 mg una volta al giorno. In pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina ≤30 ml/min) l'AUC è aumentata di circa 8 volte. L'emivita effettiva dell'enalaprilato dopo dosi ripetute di enalapril maleato risulta prolungata a questo stadio dell'insufficienza renale ed il tempo necessario a raggiungere lo stadio stazionario è maggiore (vedere paragrafo 4.2). L'enalaprilato può essere rimosso dalla circolazione generale attraverso emodialisi. La clearance della dialisi è di 62 mL/min.

Popolazione pediatrica
Uno studio di farmacocinetica con dosi ripetute è stato condotto su 40 pazienti pediatrici ipertesi di sesso maschile e femminile da 2 mesi a ≤16 anni dopo somministrazione orale giornaliera di enalapril maleato da 0,07 a 0,14 mg/kg. Non vi sono state importanti differenze nella farmacocinetica di enalaprilato nei bambini rispetto ai dati storici sugli adulti. I dati indicano un aumento dell'AUC (normalizzata alla dose per peso corporeo) con l'aumento dell'età; non viene

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
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

tuttavia osservato un aumento dell'AUC quando i dati vengono normalizzati per area di superficie corporea. Allo stato stazionario, l'emivita media effettiva di accumulo dell'enalaprilato è risultata di 14 ore.

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

5.3. Dati preclinici di sicurezza

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Enalapril Sandoz 5 mg compresse:
Idrossipropilcellulosa, lattosio monoidrato, magnesio stearato, amido di mais, sodio bicarbonato e talco.

Enalapril Sandoz 20 mg compresse:
lattosio monoidrato, magnesio stearato, amido di mais, sodio bicarbonato, ferro ossido rosso (E172), ferro ossido giallo (E 172) e talco.

6.2. Incompatibilità

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
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).

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

Blister alluminio/OPA/alluminio/PVC:
Per 5 mg e 20 mg: 3 anni.

Flacone HDPE
2 anni per i flaconi chiusi.

Validità dopo la prima apertura: 6 mesi

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Blister alluminio/OPA/alluminio/PVC
Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Flacone HDPE
Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister alluminio/OPA/alluminio/PVC
Confezioni:
Per 5 mg:
10, 20, 28, 30, 50, 60, 98,100,100x1, 300, 500 compresse.

Per 20 mg:
10,14, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100,100x1, 500 compresse.

Flacone HDPE con tappo PP, anello a prova di manomissione ed essiccante integrato
Per 5 mg e 20 mg
Confezione: 30, 100 e 250 compresse

È' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A. – Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
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

10 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC da 5 mg AIC n. 036175115
20 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC da 5 mg AIC n. 036175127
28 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC da 5 mg AIC n. 036175139
30 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC da 5 mg AIC n. 036175141
50 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC da 5 mg AIC n. 036175154
60 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC da 5 mg AIC n. 036175166
98 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC da 5 mg AIC n. 036175178
100 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC da 5 mg AIC n. 036175180
100x1 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC da 5 mg AIC n. 036175192
300 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC da 5 mg AIC n. 036175204
500 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC da 5 mg AIC n. 036175216
10 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC da 20 mg AIC n. 036175014
14 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC da 20 mg AIC n. 036175228
28 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC da 20 mg AIC n. 036175026
30 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC da 20 mg AIC n. 036175038
50 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC da 20 mg AIC n. 036175040
56 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC da 20 mg AIC n. 036175053
60 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC da 20 mg AIC n. 036175065
98 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC da 20 mg AIC n. 036175077
100 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC da 20 mg AIC n. 036175089
100x1 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC da 20 mg AIC n. 036175091
500 compresse in blister Al/OPA/Al/PVC da 20 mg AIC n. 036175103

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 novembre 2004
Data del rinnovo più recente: 25 agosto 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
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).