

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enalapril EG 5 mg/20 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 5 mg/20 mg di enalapril maleato

5 mg: Eccipienti con effetto noto: 129,8 mg di lattosio monoidrato

20 mg: Eccipienti con effetto noto: 117,8 mg di lattosio monoidrato

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

5 mg: compresse di colore bianco, rotonde, convesse, divisibili con linea di frattura su di un lato.

20 mg: compresse di colore arancione chiaro, rotonde, convesse, divisibili con linea di frattura su di un lato

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Gli alimenti non interferiscono con l'assorbimento di Enalapril EG 5 mg/20 mg compresse.

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

#### 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 sotto). Enalapril EG 5 mg/20 mg 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 del volume e rischio di ipotensione quando si inizia la terapia con enalapril. Una dose iniziale uguale o inferiore a 5 mg è raccomandata in tali pazienti. Se possibile, la terapia diuretica deve essere interrotta per 2-3 giorni prima di iniziare la terapia con Enalapril EG 5 mg/20 mg. Si devono monitorare la funzionalità renale ed il potassio sierico.

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

#### Insufficienza cardiaca/disfunzione ventricolare sinistra asintomatica

Nella gestione dello scompenso cardiaco sintomatico, Enalapril EG 5 mg/20 mg viene utilizzato insieme a diuretici e, ove appropriato, a digitalici o betabloccanti. La dose iniziale di Enalapril EG 5 mg/20 mg 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 EG 5 mg/20 mg 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.

*Titolazione del dosaggio di Enalapril EG 5 mg/20 mg suggerita in pazienti con insufficienza cardiaca/disfunzione ventricolare sinistra asintomatica.*

Settimana	Dose mg/die
1° settimana	<b>giorni 1–3:</b> 2,5 mg/die* in dose singola <b>giorni 4–7:</b> 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 ed in quelli con funzionalità renale compromessa devono essere seguite opportune precauzioni (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

La pressione arteriosa e la funzionalità renale debbono essere monitorate strettamente sia prima che dopo l'inizio del trattamento con Enalapril EG 5 mg/20 mg (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego) poiché è stata riportata ipotensione e (più raramente) conseguente insufficienza renale. Nei pazienti trattati con diuretici, la dose deve essere ridotta se possibile prima di iniziare il trattamento con Enalapril EG 5 mg/20 mg. La comparsa di ipotensione a seguito della dose iniziale di Enalapril EG 5 mg/20 mg non implica che l'ipotensione si ripresenti nel corso della terapia cronica con Enalapril EG 5 mg/20 mg e non preclude l'uso continuato del farmaco. Devono essere monitorati anche il potassio sierico e la funzionalità renale.

#### Dosaggio nell'insufficienza renale

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

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

\* Vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego – Pazienti in emodialisi.

L'enalaprilato è dializzabile. Il dosaggio durante i giorni in cui i pazienti non sono in dialisi deve essere aggiustato a seconda della risposta pressoria.

#### Uso negli anziani

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

#### Uso pediatrico

L'esperienza di utilizzazione di Enalapril EG 5 mg/20 mg nelle sperimentazioni cliniche su pazienti pediatrici ipertesi è limitata (vedere paragrafi 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego, paragrafo 5.1 Proprietà farmacodinamiche e 5.2 Proprietà farmacocinetiche). Per i pazienti in grado di deglutire le compresse, la dose deve essere individualizzata a seconda del profilo del paziente e della risposta pressoria. La dose iniziale raccomandata è di 2,5 mg in pazienti da 20 a <50 kg e di 5 mg in pazienti ≥50 kg. Enalapril EG 5 mg/20 mg viene somministrato una volta al giorno. Il dosaggio deve essere calibrato secondo i bisogni del paziente fino ad un massimo di 20 mg al giorno in pazienti da 20 a <50 kg e 40 mg in pazienti ≥50 kg (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

Enalapril EG 5 mg/20 mg non è raccomandato in neonati ed in pazienti pediatrici con tasso di filtrazione glomerulare <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> poiché non vi sono dati disponibili.

#### Istruzioni per l'uso

Posizionare la compressa convessa di Enalapril EG 5mg/20mg su una superficie dura con la scanalatura centrale rivolta verso l'alto. Esercitare una pressione dall'alto con il pollice e la compressa convessa si romperà in due pezzi uguali.

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 .
- ipersensibilità ad un qualsiasi altro ACE inibitore
- Storia di angioedema associato a precedenti terapie 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 EG con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

### 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 EG 5 mg/20 mg, l'ipotensione sintomatica è più probabile che si verifichi se il paziente ha avuto una deplezione del volume, ad esempio coloro che sono trattati con diuretici, pazienti a dieta iposodica, pazienti emodializzati, pazienti affetti da diarrea o vomito (vedere paragrafi 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione e 4.8 Effetti indesiderati). In pazienti con insufficienza cardiaca, con o senza insufficienza renale associata, è stata osservata ipotensione sintomatica. Ciò è più probabile che accada in quei pazienti con gradi più severi di insufficienza cardiaca, come rispecchiato dall'uso di alte dosi di diuretici dell'ansa, dall'iponatremia o dalla compromissione della funzionalità renale. In questi pazienti, la terapia deve essere iniziata sotto controllo medico ed i pazienti debbono essere seguiti attentamente ogni volta che la dose di Enalapril EG 5 mg/20 mg 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 fisiologica. Una transitoria risposta ipotensiva non è una controindicazione ad ulteriori dosi, che di solito possono essere somministrate senza difficoltà una volta che la pressione arteriosa è riaumentata dopo l'espansione della volemia.

Il trattamento con Enalapril EG 5 mg/20 mg può dar luogo, in alcuni pazienti affetti da insufficienza cardiaca con pressione arteriosa normale o bassa, ad un ulteriore abbassamento pressorio. Tale effetto è previsto ed in genere non è necessario sospendere il trattamento. Se l'ipotensione diventa sintomatica, si rende necessaria una riduzione della dose e/o l'interruzione del diuretico e/o di Enalapril EG 5 mg/20 mg.

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

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

#### Compromissione della funzionalità renale

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

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

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

#### Ipertensione renovascolare

In pazienti affetti da stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria dell'unico rene funzionante trattati con ACE-inibitori c'è un rischio aumentato di ipotensione ed insufficienza renale. La perdita di funzionalità renale può avere luogo anche solo con lievi alterazioni della creatinina sierica. In questi pazienti

la terapia deve essere iniziata sotto la stessa sorveglianza medica con basse dosi, attenta titolazione e monitoraggio della funzionalità renale.

#### Trapianto di rene

Non vi è esperienza clinica riguardante la somministrazione di Enalapril EG 5 mg/20 mg in pazienti con trapianto di rene recente. Il trattamento con Enalapril EG 5 mg/20 mg non è pertanto raccomandato.

#### Insufficienza epatica

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

#### Neutropenia/agranulocitosi

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

#### Ipersensibilità/edema angioneurotico

Edema angioneurotico del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe è stato riportato in pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, incluso Enalapril EG 5 mg/20 mg. Questo può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. In tali casi, Enalapril EG 5 mg/20 mg deve essere prontamente sospeso e si deve istituire un appropriato monitoraggio per assicurarsi della completa regressione dei sintomi prima di dimettere il paziente.

Nei casi di edema limitato alla lingua, senza distress respiratorio, la condizione generalmente si è risolta senza trattamento, sebbene gli antiistaminici siano stati utili nell'alleviare i sintomi.

Molto raramente l'edema angioneurotico associato a un edema laringeo o ad un edema della lingua può essere fatale. In pazienti con coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe si può verificare ostruzione delle vie aeree, specialmente in pazienti con una storia di chirurgia delle vie aeree. Qualora siano interessate lingua, glottide o laringe, che probabilmente causano un'ostruzione delle vie aeree, deve essere prontamente somministrata una appropriata terapia, che può comprendere una soluzione di epinefrina 1:1000 sottocute (da 0.3 ml a 0.5 ml) e/o deve essere assicurato il mantenimento della pervietà delle vie aeree.

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

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

#### Reazioni anafilattoidi durante desensibilizzazione agli imenotteri

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

#### Reazioni anafilattoidi in corso di aferesi LDL

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

#### Pazienti in emodialisi

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

#### Ipoglicemia

In pazienti diabetici trattati con antidiabetici orali o insulina che iniziano una terapia con un ACE-inibitore, si deve tenere sotto stretto controllo la glicemia, specialmente durante il primo mese di trattamento (Vedere paragrafo 4.5 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego, Antidiabetici).

#### Tosse

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

#### Chirurgia/Anestesia

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

#### Iperkalemia

In alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso enalapril, sono stati osservati aumenti del potassio sierico. I fattori di rischio per l'iperpotassiemia includono insufficienza renale, peggioramento della funzionalità renale, età (> 70 anni), diabete mellito, eventi intercorrenti in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica e l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (per esempio, spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio; oppure pazienti che assumono altri farmaci associati ad aumenti del potassio sierico (es. eparina). L'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, particolarmente nei pazienti con funzionalità renale ridotta, può portare ad un aumento significativo del potassio sierico. L'iperpotassiemia può causare gravi aritmie, talvolta ad esito fatale. Se l'uso concomitante di enalapril ed uno qualsiasi dei farmaci sopra citati è ritenuto appropriato, essi devono essere impiegati con cautela e con frequenti controlli della potassiemia (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione).

#### Litio

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

#### Lattosio

Enalapril EG 5 mg/20 mg contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp-lattasi e da malassorbimento glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

#### Uso pediatrico

Vi è esperienza limitata in termini di efficacia e sicurezza nei bambini ipertesi di età superiore ai 6 anni, ma non vi è alcuna esperienza per le altre indicazioni. Sono disponibili dati limitati di farmacocinetica nei bambini al di sopra dei 2 mesi (vedere anche paragrafi 4.2 Posologia e modo di somministrazione, 5.1 Proprietà farmacodinamiche e 5.2 Proprietà farmacocinetiche). Enalapril EG 5 mg/20 mg non è raccomandato nei bambini per indicazioni diverse dall'ipertensione.

Enalapril EG 5 mg/20 mg non è raccomandato nei neonati e nei pazienti pediatrici con tasso di filtrazione glomerulare <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> poiché non vi sono dati al riguardo (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

#### Gravidanza e allattamento

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

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

#### 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.

#### *Duplica 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.

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

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

##### Diuretici risparmiatori di potassio ed integratori di potassio

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

##### Diuretici (tiazidici o diuretici di ansa)

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

##### Altri agenti antiipertensivi

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

##### Litio

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

##### Antidepressivi triciclici/Antipsicotici/Anestetici/Narcotici

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

##### Farmaci antiinfiammatori non-steroidi (FANS)

La somministrazione cronica di FANS può ridurre l'effetto antiipertensivo dell'ACE-inibitore.

FANS (inclusi inibitori COX-2) ed ACE-inibitori hanno un effetto additivo sull'aumento del potassio sierico e possono dare luogo a deterioramento della funzionalità renale. Tale effetto è usualmente reversibile. Raramente può verificarsi insufficienza renale acuta, specialmente in pazienti con compromissione della funzionalità renale (come gli anziani o pazienti con volume-depleto, inclusi quelli in terapia diuretica). I pazienti devono essere adeguatamente idratati e si deve considerare il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e quindi periodicamente.

##### Oro

Sono state riportate raramente reazioni nitritoidi (sintomi di arrossamento del volto, nausea, vomito e ipotensione) in pazienti in terapia con oro per via iniettabile (aurotiomalato di sodio) e trattati contemporaneamente con un ACE-inibitore, compreso l'enalapril.

#### Simpaticomimetici

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

#### Antidiabetici

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

#### Alcool

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

#### Acido acetilsalicilico, trombolitici e betabloccanti

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

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

#### Gravidanza

L'uso 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, il trattamento 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, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3). Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri abbiano assunto ACE inibitori devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Allattamento

Limitati dati di farmacocinetica dimostrano concentrazioni molto basse nel latte materno (vedere paragrafo 5.2). Sebbene queste concentrazioni sembrano essere clinicamente irrilevanti, l'uso di Enalapril EG 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 EG può essere assunto durante l'allattamento, ma in questo caso il neonato deve essere seguito per la possibile comparsa di effetti avversi.

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

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

### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati segnalati per l'enalapril comprendono:

[Molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)].

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Non comune: anemia (comprese anemia aplastica ed emolitica)

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

Patologie endocrine:

Non nota: sindrome da inappropriata secrezione dell'ormoneantidiuretico (SIADH)

Disturbi del metabolismo e nutrizione

Non comune: ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego)

Patologie del sistema nervoso e disturbi psichiatrici:

Comune: cefalea, depressione

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

Raro: alterazioni dell'attività onirica, disturbi del sonno

Patologie dell'occhio:

Molto comune: visione offuscata

Patologie cardiache e vascolari:

Molto comune: capogiro

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

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

Raro: fenomeno di Raynaud

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Molto comune: tosse

Comune: dispnea

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

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

Patologie gastrointestinali:

Molto comune: nausea

Comune: diarrea, dolore addominale, disgeusia

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

Raro: stomatite/ulcere aftose, glossite

Molto raro: angioedema del piccolo intestino.

Patologie epatobiliari:

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

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

Non comune: diaforesi, prurito, orticaria, alopecia

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

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

Patologie renali e urinarie:

Non comune: disfunzione renale, insufficienza renale, proteinuria

Raro: oliguria

#### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Non comune: impotenza

Raro: ginecomastia

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: astenia

Comune: fatica

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

#### Esami diagnostici:

Comune: iperkalemia, aumenti della creatinina sierica

Non comune: aumenti della uremia, iponatremia

Raro: aumenti degli enzimi epatici, aumenti della bilirubinemia

\* I tassi di incidenza erano paragonabili a quelli del gruppo placebo e controllo attivo nelle sperimentazioni cliniche.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

### **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, capogiro, ansia e tosse. Dopo ingestione di 300 mg e 440 mg di enalapril sono stati riportati livelli sierici di enalaprilato rispettivamente di 100 e 200 volte più elevati di quelli in genere osservati dopo dosi terapeutiche.

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina

Codice ATC: C09A A02

Enalapril EG 5 mg/20 mg (enalapril maleato) è il sale maleato dell'enalapril, un derivato di due aminoacidi, la L-alanina e la L-prolina. L'enzima di conversione dell'angiotensina (Angiotensin Converting Enzyme, ACE) è una peptidildipeptidasi che catalizza la conversione dell'angiotensina I nella sostanza ad azione pressoria, angiotensina II. Dopo l'assorbimento, l'enalapril viene idrolizzato ad enalaprilato, che inibisce l'ACE. L'inibizione dell'ACE dà luogo ad una diminuzione dei livelli plasmatici di angiotensina II, che porta ad un aumento dell'attività reninica plasmatica (dovuto alla rimozione del feedback negativo esercitato sul rilascio della renina) e ad una diminuzione della secrezione di aldosterone.

L'ACE è identico alla chininasi II. Quindi Enalapril EG può bloccare anche la degradazione della bradichinina, un potente peptide vasodilatatore. Il ruolo esercitato da questa azione sugli effetti terapeutici di Enalapril EG 5 mg/20 mg deve tuttavia essere ancora chiarito.

Il meccanismo attraverso il quale Enalapril EG 5 mg/20 mg abbassa la pressione arteriosa sembra essere principalmente la soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. D'altra parte Enalapril EG 5 mg/20 mg è efficace anche nei pazienti con ipertensione a bassa renina.

La somministrazione di Enalapril EG 5 mg/20 mg 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 EG 5 mg/20 mg non è stata associata con un aumento rapido della pressione arteriosa. L'inibizione efficace dell'attività dell'enzima di conversione usualmente inizia dalle 2 alle 4 ore dopo somministrazione orale di una singola dose di enalapril. L'inizio dell'attività antiipertensiva si osserva di solito dopo un'ora e la massima attività viene raggiunta entro 4 - 6 ore dalla somministrazione. La durata dell'effetto è dose correlata. Tuttavia, alla dose raccomandata gli effetti emodinamici ed antiipertensivi mostrano di continuare per almeno 24 ore.

In studi emodinamici compiuti su pazienti con ipertensione essenziale, la riduzione della pressione arteriosa si è associata ad una riduzione delle resistenze arteriose periferiche con aumento della portata cardiaca e nessuna o minima variazione della frequenza cardiaca. Dopo somministrazione di Enalapril EG vi è stato un aumento del flusso ematico renale; il tasso di filtrazione glomerulare è apparso invariato. Non sono comparsi segni di ritenzione idrica o sodica. Tuttavia, in pazienti con bassi tassi di filtrazione glomerulare prima del trattamento, questi hanno mostrato usualmente un incremento.

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

Quando si somministri insieme ad Enalapril EG un diuretico tiazidico, l'effetto sulla riduzione della pressione arteriosa è almeno additivo. Enalapril EG può ridurre o prevenire lo sviluppo di una ipopotassiemia tiazide indotta.

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

In pazienti con insufficienza cardiaca 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.

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 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 o placebo (n=1284) o enalapril (n=1285). Vi sono stati 510 decessi nel gruppo placebo (39,7%) rispetto a 452 nel gruppo enalapril (35,2%) (riduzione del rischio, 16%; IC 95%, 5-26%; p=0,0036). Vi sono stati 461 decessi cardiovascolari nel gruppo placebo rispetto a 399 nel gruppo enalapril (riduzione del rischio 18%, IC 95%, 6-28%, p<0,002), dovuti principalmente ad una diminuzione dei decessi dovuti ad insufficienza cardiaca ingravescente (251 nel gruppo placebo rispetto a 209 nel gruppo enalapril, riduzione del rischio 22%, IC 95% 6-35%). Un numero minore di pazienti sono deceduti o sono stati ospedalizzati per insufficienza cardiaca ingravescente (736 nel gruppo placebo e 613 nel gruppo enalapril; riduzione del rischio, 26%; IC 95%, 18-34%; p<0,0001). Globalmente, nello studio SOLVD, in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, Enalapril EG 5 mg/20 mg ha ridotto il rischio di infarto del miocardio del 23% (IC 95%, 11-34%; p<0,001) e ha ridotto il rischio di ospedalizzazione per angina pectoris instabile del 20% (IC 95%, 9-29%; p<0,001).

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

dose studiata è stata di 0,58 mg/kg (fino a 40 mg) in monosomministrazione giornaliera. Il profilo degli eventi avversi per i pazienti pediatrici non è diverso da quello osservato nei pazienti adulti.

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.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

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

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

### Distribuzione

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

### Biotrasformazione

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

### Eliminazione

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

### Compromissione della funzionalità renale

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

### Bambini e adolescenti

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

### Allattamento

Dopo la somministrazione di una singola dose orale di 20 mg in cinque donne nel postpartum, il valore medio del picco di enalapril nel latte era 1,7 µg/L (range da 0,54 a 5,9 µg/L) dopo 4-6 ore dalla dose. Il valore medio del picco di enalaprilato è stato 1,7 µg/L (intervallo 1,2 a 2,3 µg/L); i picchi si sono verificati in momenti diversi nel periodo di 24 ore. Usando i dati del livello di picco nel latte la massima quantità ingerita stimata da un neonato allattato esclusivamente al seno sarebbe circa 0,16% della dose materna aggiustata per il peso. Una donna che aveva preso una dose orale di 10 mg di enalapril al giorno per 11 mesi ha mostrato livelli di picco di enalapril nel latte di 2 µg/L 4 ore dopo la dose e livelli di picco 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 erano determinati.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

5 mg:

Sodio bicarbonato, lattosio monoidrato, amido di mais, iprososa, talco, magnesio stearato.

20 mg:

Sodio bicarbonato, lattosio monoidrato, amido di mais, talco, magnesio stearato, ferro ossido rosso (E172), ferro ossido giallo (E172).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

La durata è di 3 anni.

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

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità.

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

Blister in alluminio/OPA-Al-PVC.

Confezioni da

5 mg: 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 1000 compresse

20 mg: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 1000 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

EG S.p.A. Via D. Scarlatti, 31 – 20124 Milano

## 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Enalapril EG 5 mg compresse in blister AL/OPA-AI-PVC, 10 compresse:	AIC n. 036171015/M
Enalapril EG 5 mg compresse in blister AL/OPA-AI-PVC, 20 compresse:	AIC n. 036171027/M
Enalapril EG 5 mg compresse in blister AL/OPA-AI-PVC, 28 compresse:	AIC n. 036171039/M
Enalapril EG 5 mg compresse in blister AL/OPA-AI-PVC, 30 compresse:	AIC n. 036171041/M
Enalapril EG 5 mg compresse in blister AL/OPA-AI-PVC, 50 compresse:	AIC n. 036171054/M
Enalapril EG 5 mg compresse in blister AL/OPA-AI-PVC, 56 compresse:	AIC n. 036171066/M
Enalapril EG 5 mg compresse in blister AL/OPA-AI-PVC, 60 compresse:	AIC n. 036171078/M
Enalapril EG 5 mg compresse in blister AL/OPA-AI-PVC, 98 compresse:	AIC n. 036171080/M
Enalapril EG 5 mg compresse in blister AL/OPA-AI-PVC, 100 compresse:	AIC n. 036171092/M
Enalapril EG 5 mg compresse in blister AL/OPA-AI-PVC, 150 compresse:	AIC n. 036171104/M
Enalapril EG 5 mg compresse in blister AL/OPA-AI-PVC, 200 compresse:	AIC n. 036171116/M
Enalapril EG 5 mg compresse in blister AL/OPA-AI-PVC, 250 compresse:	AIC n. 036171128/M
Enalapril EG 5 mg compresse in blister AL/OPA-AI-PVC, 300 compresse:	AIC n. 036171130/M
Enalapril EG 5 mg compresse in blister AL/OPA-AI-PVC, 400 compresse:	AIC n. 036171142/M
Enalapril EG 5 mg compresse in blister AL/OPA-AI-PVC, 500 compresse:	AIC n. 036171155/M
Enalapril EG 5 mg compresse in blister AL/OPA-AI-PVC, 1000 compresse:	AIC n. 036171167/M
Enalapril EG 20 mg compresse in blister AL/OPA-AI-PVC, 10 compresse:	AIC n. 036171179/M
Enalapril EG 20 mg compresse in blister AL/OPA-AI-PVC, 14 compresse:	AIC n. 036171332/M
Enalapril EG 20 mg compresse in blister AL/OPA-AI-PVC, 20 compresse:	AIC n. 036171181/M
Enalapril EG 20 mg compresse in blister AL/OPA-AI-PVC, 28 compresse:	AIC n. 036171193/M
Enalapril EG 20 mg compresse in blister AL/OPA-AI-PVC, 30 compresse:	AIC n. 036171205/M
Enalapril EG 20 mg compresse in blister AL/OPA-AI-PVC, 50 compresse:	AIC n. 036171217/M
Enalapril EG 20 mg compresse in blister AL/OPA-AI-PVC, 56 compresse:	AIC n. 036171229/M
Enalapril EG 20 mg compresse in blister AL/OPA-AI-PVC, 60 compresse:	AIC n. 036171231/M
Enalapril EG 20 mg compresse in blister AL/OPA-AI-PVC, 98 compresse:	AIC n. 036171243/M
Enalapril EG 20 mg compresse in blister AL/OPA-AI-PVC, 100 compresse:	AIC n. 036171256/M
Enalapril EG 20 mg compresse in blister AL/OPA-AI-PVC, 150 compresse:	AIC n. 036171268/M
Enalapril EG 20 mg compresse in blister AL/OPA-AI-PVC, 200 compresse:	AIC n. 036171270/M
Enalapril EG 20 mg compresse in blister AL/OPA-AI-PVC, 250 compresse:	AIC n. 036171282/M
Enalapril EG 20 mg compresse in blister AL/OPA-AI-PVC, 300 compresse:	AIC n. 036171294/M
Enalapril EG 20 mg compresse in blister AL/OPA-AI-PVC, 400 compresse:	AIC n. 036171306/M
Enalapril EG 20 mg compresse in blister AL/OPA-AI-PVC, 500 compresse:	AIC n. 036171318/M
Enalapril EG 20 mg compresse in blister AL/OPA-AI-PVC, 1000 compresse:	AIC n. 036171320/M

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

12 Novembre 2004/21 marzo 2011

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO