

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ENALAPRIL ALMUS 5 mg compresse
ENALAPRIL ALMUS 20 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ENALAPRIL ALMUS 5 mg compresse:
Ogni compressa contiene: enalapril maleato 5 mg.

ENALAPRIL ALMUS 20 mg compresse:
Ogni compressa contiene: enalapril maleato 20 mg.

Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse divisibili

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

(vedere paragrafo 5.1)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Gli alimenti non interferiscono con l'assorbimento di ENALAPRIL ALMUS.

Il dosaggio deve essere individualizzato a seconda del profilo del paziente (vedere paragrafo 4.4) e della risposta pressoria.

Ipertensione

Il dosaggio iniziale è di 5 mg fino ad un massimo di 20 mg, a seconda del grado di ipertensione e delle condizioni del paziente (vedere più avanti). ENALAPRIL ALMUS viene somministrato una volta al giorno. Per l'ipertensione lieve il

dosaggio iniziale raccomandato 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, sale e/o volume-depleti, 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 volume-deplezione 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 ALMUS. Si devono monitorare la funzione 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 ALMUS viene utilizzato insieme a diuretici e, ove appropriato, a digitalici o betabloccanti (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5, 5.1). La dose iniziale di ENALAPRIL ALMUS 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 ALMUS 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 ALMUS suggerita in Pazienti con Insufficienza Cardiaca/Disfunzione Ventricolare Sinistra Asintomatica

Settimana	Dosaggio mg/die
1° settimana	giorni 1-3: 2,5 mg/die* in dose singola giorni 4-7: 5 mg/die divisi in 2 dosi
2° settimana	10 mg/die in dose singola o divisi in 2 dosi
3° o 4° settimana	20 mg/die in dose singola o divisi in 2 dosi

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

La pressione arteriosa e la funzione renale debbono essere monitorizzate strettamente sia prima che dopo l'inizio del trattamento con ENALAPRIL ALMUS (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

ALMUS. La comparsa di ipotensione a seguito della dose iniziale di ENALAPRIL ALMUS non implica che l'ipotensione si ripresenti nel corso della terapia cronica con ENALAPRIL ALMUS e non preclude l'uso continuato del farmaco. Devono essere monitorizzati anche il potassio sierico e la funzione 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.

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.

Anziani

Il dosaggio deve essere in linea con la funzione renale del paziente anziano (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

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

Per i pazienti in grado di deglutire le compresse, il dosaggio deve essere individualizzato 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 ALMUS 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).

ENALAPRIL ALMUS non è raccomandato in neonati ed in pazienti pediatrici con velocità di filtrazione glomerulare <30 ml/min/1,73 m² poiché non vi sono dati disponibili.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ad enalapril, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 od ad altri ACE-inibitori.
- Storia di angioedema associato alla terapia con ACE-inibitori.
- Angioedema ereditario o idiopatico.
- Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan
- Enalapril non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- L'uso concomitante di ENALAPRIL ALMUS con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione

renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Ipotensione sintomatica

Raramente è stata riscontrata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata. Nei pazienti ipertesi in terapia con ENALAPRIL ALMUS, l'ipotensione è più probabile che si verifichi se il paziente è volume depleto, ad esempio coloro che sono trattati con diuretici, pazienti a dieta iposodica, pazienti emodializzati, pazienti affetti da 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 gradi più severi di insufficienza cardiaca, come rispecchiato dall'uso di alte dosi di diuretici dell'ansa, dall'iponatremia o dalla compromissione renale funzionale. 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 ALMUS 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 ALMUS 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 del dosaggio e/o l'interruzione del diuretico e/o di ENALAPRIL ALMUS.

Stenosi aortica o della valvola mitrale/cardiomiopatia ipertrofica

Come tutti i vasodilatatori, gli ACE-inibitori devono essere usati con cautela in pazienti con ostruzione a livello valvolare e del tratto di deflusso del ventricolo sinistro e devono essere evitati in caso di shock cardiogeno 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 deve essere calibrato alla clearance della creatinina del paziente (vedere paragrafo 4.2) 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 deve chiamare in causa la possibilità di una stenosi dell'arteria renale di base (vedere paragrafo 4.4).

Iperensione renovascolare

In pazienti affetti da stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria dell'unico rene funzionante trattati con ACE-inibitori c'è un rischio aumentato di ipotensione ed 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 sorveglianza medica con basse dosi, attenta titolazione e monitoraggio della funzione renale.

Trapianto di rene

Non vi è esperienza clinica riguardante la somministrazione di ENALAPRIL ALMUS in pazienti con trapianto di rene recente. Il trattamento con ENALAPRIL ALMUS non è pertanto raccomandato.

Insufficienza epatica

Raramente gli ACE-inibitori sono stati associati con una sindrome che inizia con ittero colestatico 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 funzione 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 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 in questi pazienti si consiglia il monitoraggio periodico dei leucociti ed i pazienti devono essere istruiti a riportare qualsiasi segno di infezione.

Ipersensibilità/angioedema

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 ALMUS. Questo può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. In tali casi, ENALAPRIL ALMUS deve essere prontamente sospeso e si deve istituire un appropriato monitoraggio per assicurarsi una completa regressione dei sintomi prima di dimettere il paziente.

Anche in quelle situazioni in cui l'edema è limitato alla sola lingua, senza difficoltà respiratoria, i pazienti potrebbero richiedere una osservazione prolungata poiché il trattamento con antistaminici e corticosteroidi potrebbe non essere sufficiente.

Molto raramente sono stati riportati casi fatali dovuti ad angioedema associato a edema della laringe o della lingua. È probabile che si verifichi ostruzione delle vie respiratorie nei pazienti in cui risultano coinvolte la lingua, la glottide o la laringe, soprattutto in caso di positività all'anamnesi per interventi chirurgici alle vie respiratorie. Qualora siano interessate lingua, glottide o laringe, ed è probabile che si verifichi un'ostruzione delle vie aeree, deve essere prontamente somministrata una appropriata terapia che può includere epinefrina in soluzione 1:1000 sottocute (da 0,3 a 0,5 ml) e/o misure per assicurare il mantenimento della pervietà delle vie aeree.

È stato riportato che pazienti di razza nera che ricevono ACE-inibitori, rispetto a quelli non di razza nera, 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).

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

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

Reazioni anafilattoidi durante 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

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

Tosse

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

Chirurgia/Anestesia

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

Potassio sierico

L'iperkaliemia può manifestarsi durante il trattamento con ACE inibitori.

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, età (> 70 anni), diabete mellito, ipoaldosteronismo e altri eventi patologici intercorrenti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica e/o nei pazienti che assumono integratori di potassio (inclusi sostituti del sale contenenti potassio), diuretici risparmiatori del potassio (ad es. spirinolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), trimetoprim o cotrimoxazolo, noto anche come trimetoprim/sulfametoxazolo, eparina e soprattutto antagonisti dell'aldosterone o bloccanti del recettore dell'angiotensina, si può verificare iperkaliemia. 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).

L'iperkaliemia può causare aritmie serie, talvolta fatali.

Litio

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

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 dei 2 mesi (vedere anche paragrafi 4.2, 5.1 e 5.2). ENALAPRIL ALMUS non è raccomandato nei bambini per indicazioni diverse dall'ipertensione.

ENALAPRIL ALMUS non è raccomandato nei neonati e nei pazienti pediatrici con velocità di filtrazione glomerulare <30 ml/min/1,73m² poiché 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).

Allattamento

L'uso di ENALAPRIL ALMUS 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.

Differenze etniche

Come con altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, l'enalapril sembra essere meno efficace nel diminuire la pressione arteriosa in persone di razza nera, piuttosto che in persone di razza non nera, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di una condizione di bassi livelli di renina nella popolazione ipertesa di razza nera.

Importanti informazioni su alcuni eccipienti

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

ENALAPRIL ALMUS contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Diuretici risparmiatori del potassio ed 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 del potassio (come spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono determinare 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 di ansa)

Il precedente trattamento con alti dosaggi 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). 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.

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

Litio

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 sierici del litio (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).

Farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS)

Co-somministrazione con FANS: quando ACE-inibitori sono somministrati simultaneamente con farmaci anti-infiammatori non steroidei (per es. inibitori selettivi della Cox 2, acido acetilsalicilico a partire da 325 mg/die e FANS non selettivi), specialmente per lunghi periodi, si può verificare un'attenuazione dell'effetto anti-ipertensivo.

L'uso concomitante di FANS (inclusi i COX-2 inibitori) e ACE-inibitori può avere un effetto additivo sull'aumento del potassio sierico e possono dare luogo a deterioramento della funzione renale. Tali effetti sono di solito reversibili.

Raramente può verificarsi insufficienza renale acuta, specialmente in pazienti con compromissione della funzione renale (come gli anziani o i pazienti ipovolemici, compresi quelli in terapia diuretica). I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e successivamente con periodicità.

Auroterapia

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

Simpaticomimetici

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

Antidiabetici

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE-inibitori e farmaci 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 funzione 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 dosaggi cardiologici), trombolitici e betabloccanti.

Medicinali che aumentano il rischio di angioedema

L'uso concomitante di ACE-inibitori e sacubitril/valsartan è controindicato poiché aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

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

Cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo)

I pazienti che assumono cotrimossazolo concomitante (trimetoprim/sulfametossazolo) possono essere esposti a un maggiore rischio di iperkaliemia (vedere paragrafo 4.4).

Ciclosporina

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

Eparina

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

4.6 Fertilità , gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

L'evidenza epidemiologica 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 antipertensivi 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). Ci sono stati casi di oligoidramnios, che presumibilmente indica una diminuzione della funzionalità renale fetale e che può provocare contratture degli arti, deformazioni cranio-facciali e sviluppo di ipoplasia polmonare.

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 ALMUS 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 ALMUS 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 stanchezza per cui l'assunzione di ENALAPRIL ALMUS può alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati segnalati per l'enalapril comprendono:

[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 noto (la frequenza 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 noto: sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema nervoso e disturbi psichiatrici

Comune: cefalea, depressione.

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

Rari: 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, alterazioni del ritmo cardiaco, angina pectoris, tachicardia.

Non comune: ipotensione ortostatica, palpitazioni, infarto del miocardio o accidente cerebrovascolare*, possibilmente secondario ad ipotensione eccessiva nei pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4).

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 intestinale.

Patologie epatobiliari

Raro: insufficienza epatica, epatite - epatocellulare o colestatica, 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 della laringe (vedere paragrafo 4.4).

Non comuni: 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: faticabilità.

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

Esami diagnostici

Comune: iperkaliemia, aumenti della creatinina sierica.

Non comune: aumenti della uremia, iponatremia.

Raro: aumenti degli enzimi epatici, aumenti della bilirubinemia.

*Negli studi clinici, l'incidenza è stata confrontabile con quella riportata nei gruppi di controllo attivo e nei pazienti che hanno assunto placebo.

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sono disponibili dati limitati sul sovradosaggio nell'uomo. Le manifestazioni più importanti sono rappresentate da marcata ipotensione, che inizia circa sei ore dopo l'ingestione delle compresse, concomitante al blocco del sistema renina-angiotensina, e stupore. I sintomi associati 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). Per la bradicardia refrattaria alla terapia è indicato il trattamento con pace-maker. Segni vitali, elettroliti sierici e concentrazioni della creatinina devono essere in monitoraggio continuo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

ENALAPRIL ALMUS (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 l'enalapril può bloccare anche la degradazione della bradichinina, un potente peptide vasodilatatore. Il ruolo esercitato da questa azione sugli effetti terapeutici dell'enalapril deve tuttavia essere ancora chiarito.

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

La somministrazione di enalapril 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 l'enalapril non è stata associata con un aumento rapido della pressione arteriosa.

L'inibizione efficace dell'attività dell'enzima di conversione usualmente inizia dalle 2 alle 4 ore dopo somministrazione orale di una singola dose di enalapril. L'inizio dell'attività antiipertensiva si osserva di solito dopo un'ora e la massima attività viene raggiunta entro 4 - 6 ore dalla somministrazione. La durata dell'effetto è dose-dipendente. Tuttavia, al dosaggio raccomandato 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 vi è stato un aumento del flusso ematico renale; la velocità di filtrazione glomerulare è apparsa invariata. Non sono comparsi segni di ritenzione idrica o sodica. Tuttavia, in pazienti con bassa velocità di filtrazione glomerulare prima del trattamento, questa ha mostrato usualmente un incremento.

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

Quando si somministra insieme all'enalapril un diuretico tiazidico, l'effetto sulla riduzione della pressione arteriosa è almeno additivo. L'enalapril 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 ALMUS compresse o iniettabile è stato associato a diminuzione delle resistenze periferiche e della pressione arteriosa. La gittata cardiaca è aumentata, mentre è diminuita la frequenza cardiaca (di solito

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

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

Uno studio, multicentrico, randomizzato, in doppio-cieco, controllato con placebo (Studio di prevenzione SOLVD) ha esaminato una popolazione con disfunzione ventricolare sinistra (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).

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and incombination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VANEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica. Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica. ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (Studio di trattamento SOLVD) ha preso in esame una popolazione con insufficienza cardiaca congestizia dovuta a disfunzione sistolica (frazione di

iezione <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 ALMUS 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 pediatriche ipertesi di età superiore ai 6 anni. In uno studio clinico su 110 pazienti pediatriche ipertesi dai 6 ai 16 anni con peso corporeo ≥ 20 kg ed un tasso di filtrazione glomerulare >30 ml/min/1,73 m², ai pazienti con peso corporeo <50 kg sono stati somministrati 0,625, 2,5 o 20 mg di enalapril/die ed ai pazienti con peso corporeo ≥ 50 kg sono stati somministrati 1,25, 5 o 40 mg di enalapril/die. La somministrazione di enalapril una volta al giorno ha abbassato la misura del valore di valle della pressione arteriosa secondo una funzione dose-dipendente. L'efficacia antiipertensiva dose-dipendente di enalapril è risultata essere costante per tutti i sottogruppi (età, stadio di Tanner, sesso, razza). Le dosi più basse studiate, 0,625 mg e 1,25 mg, corrispondenti ad una media di 0,02 mg/kg in monosomministrazione giornaliera, non hanno tuttavia apparentemente mostrato una risposta antiipertensiva costante. Il maggior dosaggio studiato è stato di 0,58 mg/kg (fino a 40 mg) in monosomministrazione giornaliera. Il profilo degli eventi avversi per i pazienti pediatriche non è diverso da quello osservato nei pazienti adulti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'enalapril per via orale è rapidamente assorbito; il picco di concentrazione sierica di enalapril viene raggiunto entro un'ora dalla somministrazione. Basandosi sulla quantità escreta con le urine, la percentuale di assorbimento di enalapril da ENALAPRIL ALMUS compresse è approssimativamente del 60 %. L'assorbimento dell'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 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. L'emivita effettiva di accumulo di enalaprilato, dopo multiple dosi 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 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 funzione 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 funzione renale normale dopo somministrazione di 5 mg una volta al giorno. 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). L'enalaprilato può essere rimosso dalla circolazione generale attraverso emodialisi. La clearance della dialisi è di 62ml/min.

Popolazione pediatrica

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

Allattamento

Dopo una singola dose orale di 20 mg in 5 donne nel postpartum, il valore medio del picco di enalapril nel latte era 1,7 μ g/L (intervallo da 0,54 a 5,9 μ g/L) dopo 4-6 ore dalla dose. Il valore medio del picco di enalaprilat era 1,7 μ g/L (intervallo da 1,2 a 2,3 μ g/L); i picchi si verificavano 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 al giorno di enalapril per 11 mesi aveva livelli di picco di enalapril nel latte di 2 μ g/L 4 ore dopo la dose e livelli di picco di enalaprilat di 0,75 μ g/L circa 9 ore dopo la dose. La quantità totale di enalapril ed enalaprilat dosata nel latte durante il periodo di 24 ore era 1,44 μ g/L e 0,63 μ g/L rispettivamente. I livelli di enalaprilat nel latte erano irrilevabili (<0.2 μ g/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 sicurezza farmacologica, tossicità a dose ripetuta, genotossicità e potenziale cancerogeno. Studi di tossicità riproduttiva suggeriscono che l'enalapril non ha effetti sulla fertilità e sulla performance riproduttiva nel ratto e non è teratogeno. In uno studio in cui il farmaco è stato somministrato a ratti femmina prima dell'accoppiamento fino alla gestazione, si è verificato un aumento nel tasso di decessi nella prole durante l'allattamento. È stato dimostrato che il composto attraversa la barriera placentare ed è escreto nel latte materno. Gli inibitori degli enzimi convertitori dell'angiotensina, come classe, hanno mostrato di essere fetotossici (provocando danni e/o morte del feto) se somministrati durante il secondo o il terzo trimestre.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ciascuna compressa da 5 mg contiene:

Lattosio monoidrato - Amido pregelatinizzato - Amido di mais - Sodio bicarbonato - Magnesio stearato.

Ciascuna compressa da 20 mg contiene:

Lattosio monoidrato - Amido pregelatinizzato - Amido di mais - Sodio bicarbonato - Magnesio stearato - Ferro ossido rosso (E-172) - Ferro ossido giallo (E-172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio di cartone contenente un blister PVC/alluminio bianco opaco

ENALAPRIL ALMUS 5 mg compresse: blister PVC/alluminio da 28 compresse

ENALAPRIL ALMUS 20 mg compresse: blister PVC/alluminio da 14 compresse

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

ALMUS S.r.l. - Via Cesarea 11/10 - 16121 Genova

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ENALAPRIL ALMUS 5 mg compresse: 28 compresse divisibili
AIC 036595015

ENALAPRIL ALMUS 20 mg compresse: 14 compresse divisibili
AIC 036595027

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 dicembre 2006

Data del rinnovo più recente: 04 dicembre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO