

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. Denominazione della specialità medicinale

Enalapril ACTAVIS 5 mg compresse
Enalapril ACTAVIS 20 mg compresse

2. Composizione quali-quantitativa

Enalapril ACTAVIS 5 mg compresse: Ogni compressa divisibile contiene: enalapril maleato 5 mg

Enalapril ACTAVIS 20 mg compresse: Ogni compressa divisibile contiene: enalapril maleato 20 mg

Per gli eccipienti, vedere 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 5.1 Proprietà farmacodinamiche)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

Ipertensione

La dose 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 ACTAVIS 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, 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 deplezione del volume e rischio di ipotensione quando si inizia la terapia con enalapril.

In tali pazienti si raccomanda una dose iniziale uguale o inferiore a 5 mg. Se possibile, la terapia diuretica deve essere interrotta per 2-3 giorni prima di iniziare la terapia con ENALAPRIL ACTAVIS. 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 dell'insufficienza cardiaca sintomatica, ENALAPRIL ACTAVIS viene utilizzato insieme a diuretici e, ove appropriato, a digitalici o betabloccanti.

La dose iniziale di ENALAPRIL ACTAVIS 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 ACTAVIS 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. Si raccomanda di eseguire la 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 ACTAVIS suggerita in Pazienti con Insufficienza Cardiaca/Disfunzione Ventricolare Sinistra Asintomatica

Settimana	Dosaggio mg/die
1 ^a settimana	giorni 1-3: 2,5 mg/die* in dose singola giorni 4-7: 5 mg/die divisi in 2 dosi
2 ^a settimana	10 mg/die in dose singola o divisi in 2 dosi
3 ^a o 4 ^a 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 attentamente monitorate sia prima che dopo l'inizio del trattamento con ENALAPRIL ACTAVIS (vedere paragrafo 4.4) poiché è stata riferita 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 ACTAVIS. La comparsa di ipotensione a seguito della dose iniziale di ENALAPRIL ACTAVIS non implica che l'ipotensione si ripresenti nel corso della terapia cronica con ENALAPRIL ACTAVIS e non preclude l'uso continuato del farmaco. Devono essere monitorati 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.

Uso negli anziani

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

Uso Pediatrico

L'esperienza di utilizzo di ENALAPRIL ACTAVIS 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 ACTAVIS 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 ACTAVIS non è raccomandato in neonati ed in pazienti pediatrici con velocità di filtrazione glomerulare <30 ml/min/1,73² poichè non vi sono dati disponibili.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità all' enalapril, ad altri ACE-inibitori o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Storia di angioedema associato a precedente terapia con ACE-inibitori.
- Angioedema ereditario o idiopatico.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- L'uso concomitante di Enalapril Actavis 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 opportune precauzioni d'impiego

Ipotensione sintomatica

Raramente è stata riscontrata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata. Nei pazienti ipertesi in terapia con ENALAPRIL ACTAVIS, l'ipotensione è più probabile che si verifichi se il paziente è volume depleto, ad esempio a causa di terapia diuretica, , dieta iposodica, dialisi, diarrea o vomito (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). In pazienti con insufficienza cardiaca, con o senza insufficienza renale associata, è stata osservata ipotensione sintomatica. Ciò è più probabile che accada in quei pazienti con 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 ACTAVIS 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 ACTAVIS può dare 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 ACTAVIS.

Stenosi della valvola aortica o 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 efflusso del ventricolo sinistro e devono essere evitati in caso di shock cardiogeno e ostruzione emodinamica significativa.

Compromissione della funzionalità 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.

È stata segnalata insufficienza renale in associazione con l'enalapril e si è verificata principalmente in pazienti con insufficienza cardiaca grave o 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 solitamente 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)

Iperensione renovascolare

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

Trapianto di rene

Non vi è esperienza clinica riguardante la somministrazione di Enalapril Actavis in pazienti che hanno subito un trapianto di rene recente. Il trattamento con Enalapril Actavis 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 sottoporsi ad un adeguato follow-up medico.

Neutropenia / agranulocitosi

Nei pazienti trattati con ACE inibitori sono state segnalate neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia ed anemia. Nei pazienti con funzione renale normale e privi di altri fattori di complicazione, la neutropenia si verifica raramente. L'enalapril deve essere utilizzato con estrema cautela nei pazienti con patologie del collagene a livello vascolare, terapia immunosoppressiva, trattamento con allopurinolo o procainamide, o una associazione di questi fattori di complicazione, specie se vi è una pre-esistente 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 / edema angioneurotico

Edema angioneurotico del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e / o della laringe è stato segnalato in pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, incluso Enalapril Actavis. Questo può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. In tali casi, il trattamento con Enalapril Actavis deve essere prontamente sospeso e si deve istituire un appropriato monitoraggio per assicurarsi della completa regressione dei sintomi prima di dimettere il paziente. Anche nei casi in cui è presente solo il gonfiore della lingua, in assenza di sofferenza respiratoria, i pazienti possono richiedere un'osservazione prolungata poiché il trattamento con antistaminici e corticosteroidi può non essere sufficiente.

Molto raramente sono stati segnalati decessi dovuti ad angioedema associato ad edema della laringe o edema della lingua. I pazienti che manifestano un coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe è probabile che manifestino anche un'ostruzione alle vie aeree, specialmente se hanno precedenti di interventi chirurgici alle vie aeree. Qualora vi sia il coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe tali da provocare l'ostruzione delle vie aeree, si deve somministrare immediatamente una terapia appropriata, che può includere una soluzione sottocutanea di adrenalina 1:1000 (da 0,3 ml a 0,5 ml) e / o misure per garantire la pervietà delle vie aeree.

E' stato riferito che i pazienti di razza nera che ricevono ACE-inibitori, hanno una incidenza più elevata di angioedema, rispetto a quelli non di razza nera.

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

Reazioni anafilattoidi durante desensibilizzazione agli imenotteri

Raramente, pazienti 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.

Emodialisi

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

Ipoglicemia

A pazienti diabetici trattati con antidiabetici orali o con insulina che iniziano la terapia con un ACE inibitore, bisogna dire di monitorare strettamente l'ipoglicemia, soprattutto durante il primo mese di utilizzo combinato. (Vedere paragrafo 4.5.)

Tosse

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

Chirurgia / anestesia

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

Iperkaliemia

In alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso l'enalapril, sono stati osservati aumenti del potassio sierico. I fattori di rischio per lo sviluppo dell'iperkaliemia comprendono quelli con insufficienza renale, peggioramento della funzione 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 (es. spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio; o i pazienti che assumono altri farmaci associati con aumenti di potassio sierico (per es. eparina). L'utilizzo di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, potassio o sostituti del sale contenenti potassio in particolare in pazienti con funzione renale compromessa può portare ad un aumento significativo del potassio sierico. L'iperkaliemia può causare gravi aritmie talvolta fatali. Se si ritiene adeguato l'uso concomitante di enalapril e una delle sostanze di cui sopra, si devono utilizzare con cautela e con frequenti controlli del potassio sierico. (Vedere paragrafo 4.5)

Litio

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

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 duplica 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 duplica 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.

Lattosio

Enalapril Actavis contiene lattosio e pertanto non deve essere utilizzato da pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio.

Enalapril Actavis contiene meno di 200 mg di lattosio per compressa.

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 sulla farmacocinetica nei bambini al di sopra dei 2 mesi. (Vedere anche sezioni paragrafi 4.2, 5.1 e 5.2.) Enalapril Actavis non è raccomandato nei bambini per indicazioni diverse dalla ipertensione.

Enalapril Actavis non è raccomandato nei neonati e nei pazienti pediatrici con velocità di filtrazione glomerulare <30 ml/min/1.73 m², in quanto non vi sono dati disponibili. (Vedere paragrafo 4.2).

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 accertata la 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 al seno (vedere paragrafi 4.6 e 5.2).

Differenze etniche

Come con altri ACE inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, l' enalapril sembra essere meno efficace nel trattamento della pressione arteriosa nelle persone

di razza nera rispetto a quelle di altre razze, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di una condizione di bassa renina nella popolazione nera ipertesa.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio

Gli ACE inibitori riducono la perdita di potassio indotta dai diuretici. Diuretici risparmiatori di potassio (ad esempio spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), integratori di potassio, o sostituti del sale contenenti potassio possono portare ad aumenti significativi del potassio sierico. Se l'uso concomitante è indicato a causa di una ipokaliemia accertata, essi devono essere usati con cautela e con un monitoraggio frequente del potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

Diuretici (diuretici tiazidici o diuretici dell'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 basse dosi.

Altri agenti antipertensivi

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

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 con ACE-inibitori sono stati segnalati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e della tossicità da litio. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare ulteriormente i livelli di litio ed aumentare il rischio di tossicità da litio con gli ACE-inibitori.

L'uso di enalapril con il litio non è raccomandato, ma se l'associazione è necessaria, deve essere eseguito un attento monitoraggio dei livelli del litio sierico (vedere paragrafo 4.4).

Antidepressivi triciclici / Antipsicotici / Anestetici / Narcotici

L'uso concomitante di alcuni farmaci anestetici, antidepressivi triciclici ed antipsicotici con gli ACE inibitori può determinare una ulteriore riduzione della pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS)

La somministrazione cronica di FANS può ridurre l'effetto antipertensivo dell'ACE-inibitore. I FANS (compresi gli inibitori della COX-2) e gli ACE-inibitori hanno un effetto additivo sull'aumento del potassio sierico e possono dare luogo a deterioramento della funzione renale. Tali effetti sono generalmente reversibili. Raramente, può verificarsi insufficienza renale acuta, specialmente in pazienti con compromissione della funzione renale (come i pazienti anziani o i pazienti che sono volume depleti, inclusi quelli che seguono una terapia diuretica). I pazienti devono essere adeguatamente idratati e si deve prestare attenzione al monitoraggio della funzione renale all'inizio della terapia di associazione, e successivamente periodicamente.

Oro

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

Simpaticomimetici

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

Antidiabetici

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE inibitori e medicinali antidiabetici (insuline, 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. (Vedere paragrafi 4.4 e 4.8)

Alcol

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

Acido acetilsalicilico, trombolitici e β -bloccanti

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

4.6 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 nell'uomo 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).

È stata riportata oligoidramnios materna, presumibilmente rappresentativa di una ridotta funzionalità renale fetale, che può portare a contratture degli arti, deformazioni cranio-facciali e sviluppo ipoplastico dei polmoni.

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 ACTAVIS 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 ACTAVIS 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' e sull'uso di macchinari

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

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 nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Non comuni: anemia (compresa 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'ormone antidiuretico (SIADH)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Non comuni: ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4)

Patologie del sistema nervoso e disturbi psichiatrici:

Comune: cefalea, depressione

Non comune: confusione, sonnolenza, insonnia, nervosismo, parestesia, vertigini

Raro: sogni anomali, disturbi del sonno

Patologie dell'occhio:

Molto comune: visione offuscata

Patologie cardiache e vascolari:

Molto comune: capogiro

Comune: ipotensione (inclusa ipotensione ortostatica), sincope, dolore toracico, disturbi del ritmo, 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)

Rari: fenomeno di Raynaud

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Molto comune: tosse

Comune: dispnea

Non comuni: rinorrea, mal di gola e raucedine, broncospasmo / asma

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

Patologie gastrointestinali:

Molto comune: nausea,

Comune: diarrea, dolore addominale, alterazioni del gusto

Non comune: ileo, pancreatiti, vomito, dispepsia, stipsi, anoressia, irritazioni gastriche, bocca secca, ulcera peptica

Raro: stomatite / ulcerazioni aftose, glossite

Molto raro: angioedema intestinale

Patologie epatobiliari:

Raro: insufficienza epatica, epatite - epatocellulare o colestatica, epatite inclusa necrosi, colestasi (incluso ittero)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comune: eruzione cutanea, ipersensibilità / edema angioneurotico: è stato segnalato edema angioneurotico del volto, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e / o della laringe (vedere paragrafo 4.4)

Non comune: diaforesi, prurito, orticaria, alopecia

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

E' stato segnalato un complesso sintomatologico che può includere alcune o tutte le seguenti condizioni: febbre, sierosite, vasculite, mialgia / miosite, artralgia / artrite, positività per gli anticorpi antinucleo, VES elevata, eosinofilia e leucocitosi. Possono verificarsi eruzione cutanea, fotosensibilità o 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: affaticamento

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

Esami diagnostici:

Comune: iperkaliemia, aumenti della creatinina sierica

Non comune: aumento dell'urea nel sangue, iponatriemia

Raro: aumenti degli enzimi epatici, aumenti della bilirubinemia

*Negli studi clinici, i tassi di incidenza sono stati paragonabili a quelli dei gruppi del placebo e di controllo attivo.

Inoltre, sono stati riportati alcuni effetti indesiderati addizionali per i quali, però, non è stata stabilita una correlazione causale. Questi sono: polmonite, infezione del tratto urinario, bronchite, infezione del tratto respiratorio superiore, arresto cardiaco, fibrillazione atriale, herpes zoster, melena, atassia, embolia ed infarto polmonari. Sono stati riferiti alcuni casi di emolisi in pazienti con deficienza di G6PD.

4.9 Sovradosaggio

Sono disponibili dati limitati sul sovradosaggio nell'uomo. Le manifestazioni *di sovradosaggio* più importanti *segnalate finora* sono rappresentate da ipotensione, che inizia circa sei ore dopo l'ingestione delle compresse, concomitante al blocco del sistema renina-angiotensina, e stupor. I sintomi associati con il sovradosaggio di ACE inibitori possono includere shock circolatorio, disturbi elettrolitici,

insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiri, ansia e tosse.

Dopo ingestione di 300 mg e 440 mg di enalapril sono stati riportati livelli serici 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 antishock. Se disponibile, si può prendere in considerazione un trattamento con infusione di angiotensina II e / o catecolamine per via endovenosa. Se l'ingestione è recente, instaurare misure atte alla eliminazione dell'enalapril maleato (per esempio, 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

ATC: C09AA – ACE inibitori

Enalapril ACTAVIS (enalapril maleato, MSD) è il sale maleato dell'enalapril, un derivato di due aminoacidi, la L-alanina e la L-prolina. Esso è chimicamente denominato (S)-1-[N-[1-(etossicarbonil)-3-fenilpropil]-L-alanil]-L-prolina, maleato (1:1). Enalapril maleato è una polvere cristallina, bianca o quasi bianca, di peso molecolare 492,53. Essa è parzialmente solubile in acqua, solubile in etanolo, ed ampiamente solubile in metanolo e dimetilformamide. L'enzima di conversione dell'angiotensina (Angiotensin Converting Enzyme, ACE) è una peptidil dipeptidasi 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, con un aumento dell'attività reninica plasmatica (dovuto alla rimozione del feedback negativo esercitato sul rilascio della renina) ed una diminuzione della secrezione di aldosterone. Il meccanismo attraverso cui Enalapril abbassa la pressione arteriosa appare essere primariamente la soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, sistema che gioca un ruolo di grande importanza nella regolazione pressoria. D'altra parte Enalapril è efficace anche nei pazienti con ipertensione a bassa renina.

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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. 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 correlata alla dose. Tuttavia, al dosaggio raccomandato gli effetti emodinamici ed antiipertensivi mostrano di continuare per almeno 24 ore. In alcuni pazienti la normalizzazione della pressione arteriosa può richiedere alcune settimane di terapia. Una brusca interruzione nella somministrazione di Enalapril non è associata ad un rapido

aumento della pressione arteriosa. Il trattamento antiipertensivo con Enalapril porta ad una significativa regressione dell' ipertrofia ventricolare sinistra con mantenimento della performance sistolica del ventricolo sinistro. 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 pazienti con ipertensione essenziale e insufficienza renale, la somministrazione cronica di Enalapril può essere associata ad un miglioramento della funzione renale, evidenziato dall'aumento della velocità di filtrazione glomerulare. 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 un diuretico tiazidico, l'effetto sulla riduzione della pressione arteriosa è almeno additivo. Enalapril può ridurre o prevenire lo sviluppo di una ipopotassiemia tiazide indotta. Il trattamento con Enalapril non è in genere associato ad effetti indesiderati sull'acido urico plasmatico. In studi clinici effettuati su pazienti con insufficienza cardiaca in terapia con digitale e diuretici, il trattamento con Enalapril 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 questi pazienti). Anche la pressione capillare polmonare 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 dai ridotti volumi sistolico e telediastolico del ventricolo sinistro e migliorato la frazione di eiezione del ventricolo sinistro. Dati clinici hanno mostrato che l'enalapril ha ridotto la frequenza di aritmie ventricolari in pazienti con insufficienza cardiaca, sebbene i meccanismi che ne sono alla base ed il significato clinico non siano noti. Uno studio, in doppio-cieco, multicentrico, controllato con placebo sulla disfunzione ventricolare sinistra (SOLVD) ha valutato gli effetti di enalapril su 6797 pazienti. Duemilacinquecentosessantanove (2569) con insufficienza cardiaca di qualsiasi grado (principalmente lieve e moderata, classe II e III della New York Heart Association) sono stati randomizzati nel braccio di trattamento e 4228 con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica sono stati randomizzati nel braccio di prevenzione. I risultati combinati hanno dimostrato una riduzione globale del rischio per lo sviluppo di eventi ischemici importanti. Enalapril ha diminuito l'incidenza di infarto miocardico ed ha ridotto il numero di ospedalizzazioni per angina pectoris instabile in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra. Inoltre, nel braccio di prevenzione enalapril ha significativamente prevenuto lo sviluppo di insufficienza cardiaca sintomatica e ridotto il numero di ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca. Nel braccio di trattamento enalapril in aggiunta alla terapia convenzionale, ha ridotto significativamente la mortalità globale e l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca e ha migliorato la classe funzionale NYHA. L'enalapril ha mostrato quindi di ritardare la progressione dell'insufficienza cardiaca. In uno studio simile su 253 pazienti con insufficienza cardiaca severa (classe IV della New York Heart Association), enalapril ha mostrato di migliorare i sintomi e di ridurre significativamente la mortalità.

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

L'enalapril è rapidamente assorbito; il picco di concentrazione serica di enalapril viene raggiunto entro un'ora dalla somministrazione. Basandosi sulla quantità escreta con le urine, la percentuale di assorbimento di enalapril da Enalapril è approssimativamente del 60%. Dopo l'assorbimento l'enalapril viene rapidamente ed in larga misura idrolizzato ad enalaprilato, un potente inibitore dell'enzima convertente l'angiotensina. Il picco di concentrazione serica di enalaprilato compare dalle 3 alle 4 ore dopo una dose orale di Enalapril. 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. A parte la conversione ad enalaprilato, non c'è evidenza di un significativo metabolismo di Enalapril. Il profilo delle concentrazioni seriche di enalaprilato mostra una prolungata fase terminale, apparentemente associata al legame con l'ACE. In soggetti con normale funzionalità renale, lo stadio stazionario della concentrazione serica di enalaprilato viene raggiunto in quarta giornata di somministrazione di Enalapril. L'emivita effettiva di accumulo di enalaprilato, dopo multiple dosi di Enalapril ACTAVIS, è di 11 ore. L'assorbimento di Enalapril non viene influenzato dalla presenza di cibo nel tratto gastrointestinale. L'entità di assorbimento e di idrolisi dell'enalapril sono simili per tutte le dosi comprese nel range terapeutico raccomandato. Enalapril attraversa la barriera placentare e si ritrova nel sangue del cordone ombelicale.

Allattamento

Dopo una singola dose orale di 20 mg in 5 donne nel postpartum, il valore medio del picco di enalapril nel latte era 1,7µg/L (intervallo 0,54 a 5,9 µg/L) dopo 4-6 ore dalla dose. Il valore medio del picco di enalaprilato era 1,7µg/L (intervallo 1,2 a 2,3µg/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 µg/L 4 ore dopo la dose e livelli di picco di enalaprilat di 0,75 µg/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 µg/L and 0,63 µg/L rispettivamente. I livelli di enalaprilat nel latte erano irrilevabili (<0.2µg/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

Studi di farmacologia su animali Nel maiale l'ACE plasmatico è inibito dall'enalapril con una IC50 da 1.2x10⁻⁶ a 5.6x10⁻⁷ M, e dall'enalaprilato con una IC50 da 1.25 a 1.5x10⁻⁹ M. L'enalaprilato inibisce l'ACE tissutale (polmone, aorta, rene) e plasmatico nei ratti, con una IC50 da 1.4 a 1.8 nM. Nei ratti sotto infusione continua di angiotensina II per oltre 10 giorni, l'enalapril è scarsamente efficace nell'abbassare la pressione arteriosa, suggerendo che non vi sia alcun altro importante meccanismo non-angiotensinico coinvolto nella sua azione. In ratti con ipertensione spontanea, enalapril ed enalaprilato non ridussero acutamente la pressione arteriosa media dopo iniezione del farmaco nei ventricoli cerebrali. Ciò indica che l'inibizione centrale dell'ACE non è fondamentale nell'abbassare la pressione arteriosa. Questi dati nell'insieme mostrano che l'enalapril abbassa la pressione arteriosa in conseguenza del blocco periferico della formazione di angiotensina II. Enalapril non ha mostrato nessuna significativa attività sui parametri respiratori nei cani, nessuna proprietà antiinfiammatoria o analgesica nei ratti e nessuna proprietà irritante ed antisecretiva gastrica nei cani e nei ratti. Studi compiuti sui cani indicano che l'enalapril attraversa in minima quantità, se non affatto, la barriera ematoencefalica; l'enalaprilato non penetra nel S.N.C.. Dosi multiple di Enalapril nei ratti non determinano fenomeni di accumulo in alcun tessuto. È presente radioattività nel latte di ratti cui viene somministrato enalapril marcato con 14 C. La radioattività passa la placenta in seguito a somministrazione di 14 C-enalapril marcato a femmine gravide di criceto. La sicurezza dell'enalapril è stata studiata esaurientemente in topi, ratti, cani e scimmie per stabilire la sua tossicità generale.

Tossicità acuta DL50 orale 2.000 mg/kg in topi e ratti.

Tossicità subacuta e cronica Ratti: in ratti trattati fino ad 1 anno con 10-30-90 mg/kg/die si ebbe a tutti i livelli di dosaggio una lieve riduzione dell'accrescimento ponderale medio; i valori di azotemia aumentarono nei ratti trattati con 30 o 90 mg/kg/die, tuttavia, non furono riscontrate variazioni istologiche a livello renale farmaco-dipendenti. Cani: cani trattati fino ad 1 anno con 15 mg/kg/die non mostrarono variazioni farmaco-dipendenti. Scimmie: scimmie trattate per un mese con 30 mg/kg/die non mostrarono variazioni farmaco-dipendenti. *Teratogenesi e studi sulla riproduzione* Sono stati compiuti studi di teratogenesi in ratti e conigli e sono stati valutati gli effetti dell'enalapril sulla riproduzione e sullo sviluppo postnatale nei ratti. Enalapril somministrato a femmine di ratto gravide a dosi fino a 1.200 mg/kg/die (2.000 volte la dose massima per l'uomo) dal 6° al 17° giorno di gestazione non ha rivelato alcuna evidenza di embrio-letalità o teratogenicità. Non è stata riscontrata alcuna alterazione della attività riproduttiva in ratti maschi e femmine trattati con dosi dai 10 ai 90 mg/kg/die di enalapril. Nessun effetto carcinogenico è stato messo in evidenza dopo 106 settimane di somministrazione nel ratto, con dosi fino a 90 mg/kg/die (150 volte la dose massima giornaliera per l'uomo). Enalapril è stato anche somministrato per 94 settimane a maschi e femmine di topi a dosi fino a 90 e 180 mg/kg/die rispettivamente (150 e 300 volte la dose massima giornaliera per l'uomo) e non ha mostrato alcuna evidenza di carcinogenicità.

6. Informazioni farmaceutiche

6.1 Lista degli eccipienti

Enalapril ACTAVIS 5 mg compresse divisibili: Ciascuna compressa contiene i seguenti eccipienti: sodio bicarbonato; lattosio monoidrato; amido di mais; amido pregelatinizzato e magnesio stearato.

Enalapril ACTAVIS 20 mg compresse divisibili: Ciascuna compressa contiene i seguenti eccipienti: sodio bicarbonato; lattosio monoidrato; amido di mais; amido pregelatinizzato; ferro ossido rosso; ferro ossido giallo e magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità con altri farmaci.

6.3 Validità

A confezionamento integro: 30 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non ci sono speciali precauzioni per la conservazione.

6.5 NATURA E CONTENUTO DELLA CONFEZIONE

Enalapril ACTAVIS 5 mg compresse 28 compresse

Enalapril ACTAVIS 20 mg compresse 14 compresse

Le compresse sono interamente protette da un foglio di alluminio.

6.6 Istruzioni per l'uso

Nessuna istruzione particolare.

7 Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

ACTAVIS Group PTC ehf – Reykjavíkurvegi 76-78, 220 Hafnarfjörður (Islanda)

8 Numero di autorizzazione

5 mg compresse – 28 compresse

AIC n. 036606010

20 mg compresse – 14 compresse

AIC n. 036606022

9 Data di prima autorizzazione o rinnovo

04/12/2006

10 Data di revisione del testo