RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enalapril Aurobindo Italia 5 mg compresse
Enalapril Aurobindo Italia 20 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Enalapril Aurobindo Italia 5 mg compresse:
Ogni compressa divisibile contiene 5 mg di enalapril maleato
Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato, sodio.

Enalapril Aurobindo Italia 20 mg compresse:
Ogni compressa divisibile contiene 20 mg di enalapril maleato
Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato, sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse divisibili con linea di frattura. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

(Vedere 5.1 Proprietà farmacodinamiche)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Gli alimenti non interferiscono con l'assorbimento di Enalapril Aurobindo Italia.

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

Popolazione pediatrica

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

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

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

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 Aurobindo Italia 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, con deplezione di sali e/o ipovolemia, scompenso cardiaco o 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 ipovolemia 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 Aurobindo Italia. 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 Aurobindo Italia viene utilizzato insieme a diuretici e, ove appropriato, a digitalici o betabloccanti.
La dose iniziale di Enalapril Aurobindo Italia 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 Aurobindo Italia 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 in un periodo di 2-4 settimane.
La dose massima è di 40 mg somministrata in due dosi separate.

Tabella 1: Titolazione del Dosaggio di Enalapril Aurobindo Italia 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

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi ai VAC medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 attentamente monitorate sia prima che dopo l'inizio del trattamento con Enalapril Aurobindo Italia (vedere paragrafo 4.4) poichè 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 Aurobindo Italia. La comparsa di ipotensione a seguito della dose iniziale di Enalapril Aurobindo Italia non implica che l'ipotensione si ripresenti nel corso della terapia cronica con Enalapril Aurobindo Italia e non preclude l'uso continuato del medicinale. 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 la dose ridotta.

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 modificato 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
Per i pazienti in grado di deglutire le compresse, il dosaggio deve essere adattato 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 Aurobindo Italia viene somministrato una volta al giorno. La dose deve essere calibrata 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 Aurobindo Italia non è raccomandato in neonati e in pazienti pediatrici con velocità di filtrazione glomerulare <30 ml/min/1,73 m^2 poichè non vi sono dati disponibili.

Modo di somministrazione
Uso orale.

4.3 Controindicazioni

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

- Ipersensibilità al principio attivo, ad altri ACE-inibitori o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- 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 Aurobindo Italia con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m^2) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni diimpiego

Ipotensione sintomatica

Raramente è stata riscontrata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata. Nei pazienti ipertesi in terapia con Enalapril Aurobindo Italia, l'ipotensione sintomatica è più probabile che si verifichi se il paziente è ipovolemico, 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 Aurobindo Italia e/o del diuretico viene modificata.

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 Aurobindo Italia 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 della dose e/o l'interruzione del diuretico e/o di Enalapril Aurobindo Italia.

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi ai VAC ed medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 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 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 Ipertensione renovascolare).

Ipertensione 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 Aurobindo Italia in pazienti che hanno subito un trapianto di rene recente. Il trattamento con Enalapril Aurobindo Italia 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 e sottoporsi ad un adeguato follow-up medico.

Neutropenia/agranulocitosi

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi ai farmaci medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

In pazienti trattati con ACE inibitori sono state segnalate neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia ed anemia. In 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 collageno a livello vascolare, terapia immunosoppressiva, trattamento 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 gravi che in alcuni casi non hanno risposto alla terapia antibiotica intensiva. In caso di utilizzo di enalapril in questi pazienti si consiglia il monitoraggio periodico dei leucociti ed i pazienti devono essere istruiti a riferire qualsiasi segno di infezione.

Ipersensibilità/angioedema
Angioedema 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 Aurobindo Italia. Questo può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. In tali casi, il trattamento con Enalapril Aurobindo Italia 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 casi di decesso dovuti ad angioedema associato ad edema della laringe o edema della lingua. È probabile che si verifichi ostruzione delle vie respiratorie in 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 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.)

Uso concomitante di inibitori di mTOR (ad es., sirolimus, everolimus, temsirolimus)
I pazienti che assumono una terapia concomitante con inibitori di mTOR (ad es., sirolimus, everolimus, temsirolimus) possono essere esposti a un rischio maggiore di angioedema (ad es., gonfiore delle vie aeree o della lingua, con o senza compromissione respiratoria) (vedere paragrafo 4.5).

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi ai VAC medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Reazioni anafilattoidi durante desensibilizzazione agli imenotteri
Raramente, pazienti in terapia can ACE-inibitori hanno segnalato 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 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
I pazienti diabetici trattati con antidiabetici orali o con insulina che iniziano la terapia con un ACE inibitore, devono essere avvisati di controllare attentamente se si verifica ipoglicemia, soprattutto durante il primo mese di uso concomitante (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
In 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 aumento 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 che sopraggiungono, 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 l'assunzione concomitante di altri medicinali associati con aumenti di potassio sierico (per es. eparina, cotrimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo). Soprattutto in pazienti con funzionalità

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi ai VAC ed medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

renale compromessa, l'utilizzo di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, potassio o sostituti del sale contenenti potassio 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/medicinali 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 raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

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

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

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

Enalapril Aurobindo Italia non è raccomandato nei neonati e nei pazienti pediatrici con velocità di filtrazione glomerulare <30 ml/min/1.73 m^2, 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.

A meno che la prosecuzione della terapia con ACE-inibitori sia ritenuta indispensabile, le pazienti che intendono avere una gravidanza devono essere passate a una terapia anti-ipertensiva alternativa che abbia un documentato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi ai farmaci medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, l'enalapril sembra essere meno efficace nel trattamento della pressione arteriosa nelle persone di razza nera piuttosto che in persone non nere, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di una condizione di bassa renina nella popolazione nera ipertesa.

Lattosio
Enalapril Aurobindo Italia 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 Aurobindo Italia contiene meno di 200 mg di lattosio per compressa.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio
Gli ACE inibitori riducono la perdita di potassio indotta dai diuretici. I diuretici risparmiatori di potassio (per es. spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio, o i sostituti del sale contenenti potassio possono portare ad aumenti significativi del potassio sierico. Se l'uso concomitante è indicato a causa di 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 alte dosi di diuretici può dare luogo a deplezione della volemia e a rischio di ipotensione quando si inizia la terapia con enalapril (vedere paragrafo 4.4). Gli effetti ipotensivi possono essere ridotti dall'interruzione dei diuretici, dall'aumento della volemia o dall'assunzione di sali o instaurando una terapia con enalapril a bassa dose.

Altri agenti antipertensivi

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi ai VAC ed medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Litio
Nel corso di somministrazione concomitante di litio con ACE-inibitori sono stati segnalati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio ed episodi di tossicità da litio. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare ulteriormente i livelli di litio ed aumentare il rischio di tossicità da litio con gli ACE-inibitori.
L'uso di enalapril con il litio non è raccomandato, ma se l'associazione è necessaria, 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 medicinali anestetici, antidepressivi triciclici e antipsicotici con gli ACE inibitori può determinare una ulteriore riduzione della pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (COX-2)
I farmaci antiinfiammatori non-steroidei (FANS) inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (COX-2 inibitori) possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi. Pertanto, l'effetto antiipertensivo di antagonisti dei recettori dell'angiotensina II o ACE-inibitori puo essere attenuato dai FANS inclusi gli inibitori selettivi della COX-2.
La somministrazione concomitante di FANS (inclusi i COX-2 inibitori) e antagonisti dei recettori dell'angiotensina II o ACE-inibitori ha un effetto additivo sull'aumento del potassio sierico e può dare luogo a deterioramento della funzionalita renale. Tali effetti sono usualmente reversibili. Raramente può verificarsi insufficienza renale acuta, specialmente in pazienti con compromissione della funzionalita renale (come gli anziani o i pazienti che sono volume depleti, compresi quelli in terapia diuretica). Pertanto, l'associazione deve essere somministrata con cautela in pazienti con compromissione della funzionalità renale. I pazientidevono essere idratati in modo adeguato e si deve prendere in considerazione il monitoraggio della funzionalita renale da effettuarsi dopo l'inizio della terapia concomitante e successivamente da effettuarsi periodicamente.

Auroterapia
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.

Inibitori di mTOR (ad es., sirolimus, everolimus, temsirolimus)
I pazienti che assumono una terapia con inibitori di mTOR possono essere esposti a un maggiore rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

Cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo)

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

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

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

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.

Popolazione pediatrica
Studi di interazione sono stati effettuati soltanto negli adulti.

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 è stata conclusiva; tuttavia un piccolo aumento del rischio non può essere escluso. A meno che la prosecuzione della terapia con ACE-inibitori sia ritenuta indispensabile, i pazienti che intendono avere una gravidanza devono passare a una terapia anti-ipertensiva alternativa che abbia un documentato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza

Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

L'esposizione alla terapia con ACE-inibitori durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza è nota per indurre fetotossicità nell'uomo (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi ai medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

paragrafo 5.3). Ci sono stati casi di oligoidramnios, che presumibilmente indica una diminuizione della funzionalità renale fetale e che può provocare contratture degli arti, deformazioni cranio-facciali e sviluppo di ipoplasia polmonare.

In caso di esposizione ad ACE inibitori 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 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 Aurobindo Italia durante l'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 vi è sufficiente esperienza clinica. Nel caso di neonati più grandi l'uso di Enalapril Aurobindo Italia durante l'allattamento può essere preso in considerazione se questo trattamento è necessario per la madre 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 di veicoli o di uso di macchinari si deve tenere presente che occasionalmente sono stati segnalati capogiro e stanchezza.

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati con enalapril negli studi clinici e nell'esperienza postmarketing:

Classificazione per sistemi e organi	**Molto comune (≥1/10)**	**Comune (≥1/100, <1/10)**	**Non comune (≥1/1.000, <1/100)**	**Raro (≥1/10.000, <1/1.000)**	**Molto raro (<1/10.000)**	**Non nota (la frequenza non puo essere definita sulla base dei dati disponibili)**
Patologie del sistema emolinfopoietico			Anemia (comprese anemia aplastica ed	Neutropenia, diminuzione dell'emoglo		

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

			emolitica)	bina, diminuzione dell'ematocrito, trombocitopenia, agranulocitosi, depressione del midollo osseo, pancitopenia, linfoadenopatia, malattie autoimmuni		
Patologie endocrine						Sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4)			
Disturbi psichiatrici		Depressione	Confusione, nervosismo, insonnia	Alterazioni dell'attività onirica, disturbi del sonno		
Patologie del sistema nervoso	Capogiro	Cefalea, sincope, alterazione del gusto	Sonnolenza, parestesie, vertigini			
Patologie dell'occhio	Visione offus					

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

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

	cata					
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnito			
Patologie cardiache		Dolore toracico, disturbi del ritmo, angina pectoris, tachicardia	Palpitazioni, infarto del miocardio o accidente cerebrovascolare*, possibilmente secondari ad ipotensione eccessiva in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)			
Patologie vascolari		Ipotensione, (compresa ipotensione ortostatica)	Rossore, ipotensione ortostatica,	Fenomeno di Raynaud		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Dispnea	Rinorrea, mal di gola e raucedine, broncospasmo/asma	Infiltrati polmonari, rinite, alveolite allergica/polmonite eosinofila		
Patologie gastrointestinali	Nausea	Diarrea, dolore addomi	Ileo, pancreatite,	Stomatite/ulcere aftose,	Angioedema intestin	

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

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

		nale	vomito, dispepsia, stipsi, anoressia, irritazioni gastriche, bocca secca, ulcera peptica	glossite	ale	
Patologie epatobiliari				Insufficienza epatica, epatite – epatocellulare o colestatica, epatite inclusa necrosi, colestasi (compreso l'ittero)		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea, ipersensibilità/edema angioneurotico: sono stati segnalati edema angioneurotico del volto, delle estremità, delle labbra, della lingua,	Diaforesi, prurito, orticaria, alopecia	Eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa, necrolisi epidermica tossica, pemfigo, eritroderma		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 antinucle

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

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

		della glottide e/o della laringe (vedere paragrafo 4.4)				o, VES elevata, eosinofilia e leucocitosi. Possono verificarsi eruzione cutanea, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Crampi muscolari			
Patologie renali e urinarie			Disfunzione renale, insufficienza renale, proteinuria	Oliguria		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Impotenza	Ginecomastia		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	Stanchezza	Malessere, febbre			

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

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

Esami diagnostici		Iperkaliemia, aumenti della creatinina sierica	Aumenti della uremia, iponatremia	Aumenti degli enzimi epatici, aumenti della bilirubinemia		

* I tassi d'incidenza erano comparabili con quelli riportati nei gruppi placebo e nei gruppi di controllo attivo negli studi clinici.

Inoltre, sono stati riportati altri effetti indesiderati per i quali, però, non è stata stabilita una correlazione causale. Questi sono: malattia dei polmoni (polmonite), infezione del tratto urinario, infiammazione dei bronchi (bronchite), infezione del tratto respiratorio superiore, arresto cardiaco, disturbo del ritmo del cuore (fibrillazione atriale), malattia virale (herpes zoster), sangue nelle feci (melena), disturbi del movimento (atassia), embolia ed infarto polmonari. Sono stati riferiti alcuni casi di distruzione dei globuli rossi (emolisi) in pazienti con mancanza di uno specifico enzima (G6PD).

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

4.9 Sovradosaggio

Sono disponibili dati limitati sul sovradosaggio nell'uomo. Le manifestazioni di sovradosaggio 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 segnalati 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 supina. 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

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi ai medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

misure atte all’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

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: inibitori dell’enzima di conversione dell’angiotensina
Codice ATC: C09A A02
Enalapril Aurobindo Italia (enalapril maleato, MSD) 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 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.

L’ACE è identico alla chininasi II. Quindi enalapril può bloccare anche la degradazione della bradichinina, un potente peptide vasodilatatore. Il ruolo esercitato da questa azione sugli effetti terapeutici di enalapril Italia deve tuttavia essere ancora chiarificato.

Meccanismo d’azione
Sebbene il meccanismo attraverso il quale enalapril abbassa la pressione arteriosa sembra essere principalmente la soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, enalapril è efficace anche nei pazienti con ipertensione a bassa renina.

Effetti farmacodinamici
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 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 correlata alla dose. Tuttavia, alla

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi ai farmaci medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

dose raccomandata gli effetti emodinamici ed antiipertensivi mostrano di continuare per almeno 24 ore.

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 somministra 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 pazienti con insufficienza cardiaca in terapia con digitale e diuretici, il trattamento con enalapril 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 gravita 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.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

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

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.

Efficacia e sicurezza clinica
Uno studio, multicentrico, randomizzato, in doppio-cieco, controllato con placebo (Studio di prevenzione SOLVD) ha esaminato una popolazione con disfunzione ventricolare sinistra (LVEF<35 %). 4.228 pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo (n=2.117) o enalapril (n=2111). Nel gruppo placebo, hanno sviluppato insufficienza cardiaca o sono deceduti 818 pazienti (38,6 %) rispetto a 630 nel gruppo enalapril (29,8 %) (riduzione del rischio: 29 %; IC 95 %; 21-36 %; p<0,001). 518 pazienti nel gruppo placebo (24,5 %) e 434 nel gruppo enalapril (20,6 %) sono deceduti o sono stati ospedalizzati per peggioramento o inizio di insufficienza cardiaca (riduzione del rischio 20 %; IC 95 %; 9-30 %; p<0,001).
Uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (Studio di trattamento SOLVD) ha preso in esame una popolazione con insufficienza cardiaca congestizia dovuta a disfunzione sistolica (frazione di eiezione <35 %). 2.569 pazienti in corso di trattamento convenzionale per insufficienza cardiaca sono stati assegnati a caso a ricevere o placebo (n=1284) o enalapril (n=1.285). Vi sono stati 510 decessi nel gruppo placebo (39,7 %) rispetto a 452 nel gruppo enalapril (35,2 %) (riduzione del rischio,

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

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

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 a insufficienza cardiaca ingravescente (251 nel gruppo placebo rispetto a 209 nel gruppo enalapril, riduzione del rischio 22 %, IC 95 % 6-35 %). Un numero minore di pazienti sono deceduti o sono stati ospedalizzati per insufficienza cardiaca ingravescente (736 nel gruppo placebo e 613 nel gruppo enalapril; riduzione del rischio, 26 %; IC 95 %, 18-34 %; p<0,0001). Globalmente, nello studio SOLVD, in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, enalapril ha ridotto il rischio di infarto del miocardio del 23 % (IC 95 %, 11-34 %; p<0,001) e ha ridotto il rischio di ospedalizzazione per angina pectoris instabile del 20 % (IC 95 %, 9-29 %; p<0,001).

Popolazione pediatrica
Vi è esperienza d'uso limitata in pazienti pediatrici ipertesi di età superiore a 6 anni. In uno studio clinico su 110 pazienti pediatrici ipertesi da 6 a 16 anni con peso corporeo ≥20 kg ed un tasso di filtrazione glomerulare >30 ml/min/1,73 m^2, ai pazienti con peso corporeo <50 kg sono stati somministrati 0,625, 2,5 o 20 mg di enalapril/die 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 a una media di 0,02 mg/kg in monosomministrazione giornaliera, non hanno tuttavia apparentemente mostrato una risposta antiipertensiva costante. La massima dose studiata è stata di 0,58 mg/kg (fino a 40 mg) in monosomministrazione giornaliera. Il profilo degli eventi avversi per i pazienti pediatrici non è diverso da quello osservato nei pazienti adulti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
L'enalapril per via orale 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 dalle compresse di Enalapril Aurobindo Italia è approssimativamente del 60%. L'assorbimento di enalapril per via orale non è influenzato dalla presenza di alimenti a livello del tratto gastrointestinale.

Dopo l'assorbimento l'enalapril viene rapidamente ed in larga misura idrolizzato ad enalaprilato, un potente inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Il picco di concentrazione serica 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 Aurobindo Italia, è di 11 ore. In individui con funzionalità renale normale, le concentrazioni sieriche di enalaprilato allo stato stazionario sono state raggiunte dopo 4 giorni di trattamento.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi ai medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Biotrasformazione
Fatta eccezione per la conversione a 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 %). 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.

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

Bambini e adolescenti
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 alla dose per peso corporeo) con l'aumento dell'eta; 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 periodo postpartum, il livello medio del picco di enalapril nel latte era 1,7µg/L (intervallo 0,54 a

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

5,9 µg/L) dopo 4-6 ore dalla dose. Il livello 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 l'assunzione massima stimata di 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 enalaprilato dosata nel latte durante il periodo di 24 ore era 1,44 µg/L e 0,63 µg/L rispettivamente.
I livelli di enalaprilato nel latte non erano misurabili (<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

I dati preclinici di sicurezza non mettono in rilievo rischi speciali per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicita a dose ripetuta, genotossicita e potenziale cancerogeno.
Studi di tossicita 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. É 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.

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 maleato marcato con 14 C. La radioattività passa la placenta in seguito a somministrazione di 14 C-enalapril maleato a

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi ai medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 dell’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 Elenco degli eccipienti

Enalapril Aurobindo Italia 5 mg compresse divisibili:
Sodio bicarbonato
Lattosio monoidrato
Amido di mais
Amido pregelatinizzato
Magnesio stearato

Enalapril Aurobindo Italia 20 mg compresse divisibili:
Sodio bicarbonato
Lattosio monoidrato
Amido di mais
Amido pregelatinizzato
Ferro ossido rosso

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

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

Ferro ossido giallo
Magnesio stearato

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

Le compresse di Enalapril Aurobindo Italia 5 mg sono disponibili in confezioni in blister di alluminio da 28 compresse.

Le compresse di Enalapril Aurobindo Italia 10 mg sono disponibili in confezioni in blister di alluminio da 14 compresse.

É possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) s.r.l., via San Giuseppe 102, 21047 Saronno (VA), Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

5 mg compresse – 28 compresse AIC n. 036606010
20 mg compresse – 14 compresse AIC n. 036606022

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04/12/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

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