

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Enalapril Aurobindo Pharma Italia 5 mg compresse

Ogni compressa contiene 5 mg di enalapril maleato.

Eccipiente con effetti noti: ogni compressa contiene 49,90 mg di lattosio monoidrato.

Enalapril Aurobindo Pharma Italia 20 mg compresse

Ogni compressa contiene 20 mg di enalapril maleato.

Eccipiente con effetti noti: ogni compressa contiene 199,60 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Enalapril Aurobindo Pharma Italia 5 mg compresse

Compresse non rivestite, di colore da bianco a biancastro, rotonde (diametro 5 mm), piatte con bordi smussati, con impresso "E" e "5" separati da una linea di rottura su un lato e lisce sull'altro lato. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

Enalapril Aurobindo Pharma Italia 20 mg compresse

Compresse non rivestite, di colore da bianco a biancastro, rotonde (diametro 8.5 mm), piatte con bordi smussati, con impresso "2" e "0" separati da una linea di rottura su un lato ed "E" sull'altro lato. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

L'assorbimento di enalapril compresse non è influenzato dal cibo.

La dose può essere personalizzata in base al profilo del paziente (vedere paragrafo 4.4) e alla risposta pressoria.

Popolazione pediatrica

Esiste una limitata esperienza clinica sull'uso di enalapril nei pazienti pediatrici ipertesi (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 della condizione del paziente (vedere più avanti). Enalapril viene somministrato una volta al giorno. Nell'ipertensione lieve, la dose iniziale raccomandata è da 5 a 10 mg. I pazienti con un sistema renina-angiotensina-aldosterone fortemente attivato (per es. ipertensione renovascolare, deplezione di sali e/o del volume, scompenso cardiaco o grave ipertensione) possono manifestare un eccessivo calo della pressione sanguigna dopo la dose iniziale. In questi pazienti si raccomanda una dose iniziale uguale o inferiore a 5 mg e l'inizio del trattamento deve avvenire sotto la supervisione del medico.

Un precedente trattamento con alte dosi di diuretici può causare deplezione del volume e rischio di ipotensione quando si inizia la terapia con enalapril. In questi 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. La funzione renale e il potassio sierico devono essere monitorati.

La dose abituale di mantenimento è di 20 mg al giorno. La dose massima di mantenimento è di 40 mg al giorno.

Insufficienza cardiaca/disfunzione ventricolare sinistra asintomatica

Nella gestione dello scompenso cardiaco sintomatico, enalapril viene utilizzato in aggiunta a diuretici e, dove appropriato, alla digitale o ai beta-bloccanti. La dose iniziale di enalapril in pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica o disfunzione ventricolare sinistra asintomatica è di 2,5 mg, e deve essere somministrata sotto stretta supervisione medica per determinare l'effetto iniziale sulla pressione sanguigna. In assenza, o dopo un'efficace gestione, di ipotensione sintomatica dopo l'inizio della terapia con enalapril nell'insufficienza cardiaca, la dose deve essere aumentata gradualmente alla dose abituale di mantenimento di 20 mg, somministrata in dose singola o in due dosi separate, in base alla tolleranza del paziente. Si raccomanda di eseguire questa titolazione della dose nell'arco di un periodo di 2-4 settimane. La dose massima è di 40 mg al giorno somministrati in due dosi separate.

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

Settimana	Dose
-----------	------

	mg/die
Settimana 1	Giorni 1-3: 2,5 mg/die* in dose singola Giorni 4-7: 5 mg/die in due dosi separate
Settimana 2	10 mg/die in dose singola o in due dosi separate
Settimana 3 e 4	20 mg/die in dose singola o in due dosi separate

* Precauzioni speciali devono essere seguite nei pazienti con funzionalità renale compromessa o che assumono diuretici (vedere paragrafo 4.4).

La pressione sanguigna e la funzionalità renale devono essere strettamente monitorate sia prima che dopo l'inizio del trattamento con enalapril (vedere paragrafo 4.4), poiché sono stati riportati casi di ipertensione 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. La comparsa di ipotensione dopo la dose iniziale di enalapril non implica che l'ipotensione si ripresenterà nel corso della terapia cronica con enalapril e non preclude l'uso continuato del farmaco. Devono essere monitorati anche il potassio sierico e la funzionalità renale.

Dosaggio nell'insufficienza renale

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

Tabella 2: Dosaggio nell'insufficienza renale

Clearance della creatinina (CrCL) mL/min	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 della dialisi*

* Vedere paragrafo 4.4. L'enalaprilato è dializzabile. Il dosaggio nei giorni senza dialisi deve essere aggiustato in base alla risposta pressoria.

Uso negli anziani

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

Uso pediatrico

Per i pazienti in grado di deglutire le compresse, la dose deve essere personalizzata in base al profilo del paziente e alla risposta pressoria. La dose iniziale raccomandata è di 2,5 mg nei pazienti da 20 a < 50 kg e di 5 mg nei pazienti ≥ 50 kg. Enalapril viene somministrato una volta al giorno. La dose deve essere aggiustata in base alle necessità del paziente fino ad un massimo di 20 mg al giorno in pazienti da 20 a < 50 kg e di 40 mg in pazienti ≥ 50 kg (vedere paragrafo 4.4).

Enalapril non è raccomandato nei neonati e nei pazienti pediatrici con velocità di filtrazione glomerulare < 30 ml/min/1,73 m², poiché non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, oppure a qualsiasi altro ACE-inibitore.
- Storia di angioedema associato alla 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 con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Uso concomitante con la terapia a base di sacubitril/valsartan. Enalapril non deve essere iniziato prima che siano trascorse 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipotensione sintomatica

Raramente è stata riscontrata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata. Nei pazienti ipertesi in terapia con enalapril, l'ipotensione sintomatica è più probabile che si verifichi se il paziente ha subito una deplezione del volume, per es. attraverso terapia diuretica, dieta iposodica, dialisi, diarrea o vomito (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). Nei 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 dimostrato dall'uso di alte dosi di diuretici dell'ansa, iponatriemia o compromissione della funzionalità renale. In questi pazienti, la terapia deve essere iniziata sotto controllo medico e i pazienti devono essere seguiti attentamente ogni volta che la dose di enalapril e/o del diuretico viene aggiustata. Considerazioni simili possono applicarsi ai pazienti con cardiopatia ischemica o cerebrovascolare, nei quali un eccessivo calo della pressione sanguigna potrebbe determinare un infarto miocardico o un accidente cerebrovascolare.

Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, deve ricevere un'infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Una risposta ipotensiva transitoria non è una controindicazione ad ulteriori dosi, che di solito possono essere somministrate senza difficoltà una volta che la pressione sanguigna è aumentata dopo l'espansione volêmica.

In alcuni pazienti con insufficienza cardiaca che presentano una pressione sanguigna normale o bassa, con enalapril può verificarsi un ulteriore abbassamento della pressione sanguigna sistemica. Questo effetto è previsto, e di solito non è una ragione per interrompere il trattamento. Se l'ipotensione

diventa sintomatica, può essere necessaria una riduzione della dose e/o l'interruzione del diuretico e/o di enalapril.

Stenosi aortica o della valvola mitrale/cardiomiopatia ipertrofica

Come tutti i vasodilatatori, gli ACE-inibitori devono essere usati con cautela in pazienti con ostruzione della valvola e del tratto di deflusso del ventricolo sinistro e devono essere evitati nei casi di shock cardiogenico e di ostruzione emodinamicamente significativa.

Compromissione della funzionalità renale

Nei casi di compromissione renale (clearance della creatinina < 80 ml/min), il dosaggio iniziale di enalapril deve essere aggiustato in base alla clearance della creatinina del paziente (vedere paragrafo 4.2) e poi in funzione della risposta del paziente al trattamento. Il monitoraggio di routine del potassio e della creatinina sono parte della normale pratica medica per questi pazienti.

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

Alcuni pazienti ipertesi, senza alcuna apparente patologia renale preesistente, hanno sviluppato aumenti dell'urea ematica e della creatinina quando 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 aumentare la possibilità di una stenosi dell'arteria renale di base (vedere paragrafo 4.4, Iperensione renovascolare).

Iperensione renovascolare

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

Trapianto di rene

Non vi è esperienza sulla somministrazione di enalapril in pazienti con recente trapianto di rene. Pertanto il trattamento con enalapril non è 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 ricevono ACE-inibitori e sviluppano ittero o marcati aumenti degli enzimi epatici devono interrompere l'ACE-inibitore ed essere sottoposti ad adeguato follow-up medico.

Neutropenia/agranulocitosi

In pazienti trattati con ACE-inibitori sono state segnalate neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia. In pazienti con funzionalità renale normale e privi di fattori di complicazione, la neutropenia si verifica raramente. Enalapril deve essere utilizzato con estrema cautela in pazienti con patologie del collagene a livello vascolare, terapia immunosoppressiva, trattamento con allopurinolo o procainamide, o una combinazione di questi fattori di complicazione, specialmente se vi è una preesistente compromissione della funzionalità renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi che in alcuni casi non hanno risposto alla terapia antibiotica intensiva. In caso di utilizzazione di enalapril in questi pazienti, si consiglia un monitoraggio periodico dei leucociti e i pazienti devono essere istruiti a segnalare qualsiasi segno di infezione.

Ipersensibilità/edema angioneurotico

Edema angioneurotico del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe è stato riportato in pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, incluso enalapril. Ciò può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. In questi casi, enalapril deve essere prontamente sospeso e si deve istituire un appropriato monitoraggio per assicurarsi della completa risoluzione dei sintomi prima di dimettere il paziente. Anche in quei casi in cui l'edema è limitato alla sola lingua, senza sofferenza respiratoria, i pazienti possono richiedere un monitoraggio prolungato 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 laringeo o edema della lingua. È probabile che si verifichi un'ostruzione delle vie aeree nei pazienti con coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe, specialmente in quelli con un'anamnesi positiva per chirurgia delle vie aeree. Qualora siano interessate la lingua, la glottide o la laringe, ed è probabile che si verifichi un'ostruzione delle vie aeree, deve essere prontamente somministrata una terapia appropriata, che può includere adrenalina 1:1.000 sottocute (da 0,3 ml a 0,5 ml) e/o deve essere assicurato il mantenimento della pervietà delle vie aeree.

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

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

L'uso concomitante di ACE-inibitori con racecadotril, inibitori di mTOR (ad esempio sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può portare ad un aumento del rischio di angioedema (ad esempio gonfiore delle vie aeree o della lingua, con o senza insufficienza respiratoria) (vedere paragrafo 4.5). Si raccomanda cautela quando viene iniziata la somministrazione di racecadotril,

inibitori di mTOR (ad esempio sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin in un paziente già in trattamento con ACE-inibitori.

Reazioni anafilattoidi durante la desensibilizzazione agli imenotteri

Raramente, pazienti in terapia con ACE-inibitori hanno riportato reazioni anafilattoidi pericolose per la vita, durante la 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, pazienti in terapia con ACE-inibitori hanno sviluppato reazioni anafilattoidi potenzialmente fatali, durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato. Queste reazioni sono state evitate interrompendo temporaneamente la terapia con ACE-inibitori prima di ogni seduta di aferesi.

Pazienti in emodialisi

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

Ipoglicemia

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

Tosse

Con l'impiego di ACE-inibitori è stata riportata tosse. Tipicamente la tosse è non produttiva, persistente, e si risolve dopo la sospensione della terapia. La tosse indotta da ACE-inibitori deve essere presa in considerazione come parte della diagnosi differenziale della tosse.

Chirurgia/anestesia

In pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore o durante anestesia con agenti che provocano ipotensione, enalapril blocca la formazione di angiotensina II secondaria al rilascio compensatorio di renina. Se si manifesta ipotensione ed è considerata dovuta a questo meccanismo, può essere corretta mediante espansione volemica.

Potassio sierico

Gli ACE-inibitori possono causare iperpotassiemia poiché inibiscono il rilascio dell'aldosterone. Tale effetto è normalmente non significativo nei pazienti aventi una normale funzione renale. Tuttavia, può manifestarsi iperpotassiemia nei pazienti con funzione renale compromessa e/o nei pazienti che assumono integratori di potassio (inclusi i sostituti del sale), diuretici risparmiatori di potassio, trimetoprim o cotrimossazolo anche noto come trimetoprim/sulfametossazolo e specialmente antagonisti dell'aldosterone o bloccanti del recettore dell'angiotensina. I diuretici risparmiatori di potassio e i bloccanti del recettore dell'angiotensina devono essere utilizzati con cautela

nei pazienti in trattamento con ACE-inibitori, e il potassio sierico e la funzione renale devono essere monitorati (vedere paragrafo 4.5).

Litio

Generalmente la combinazione tra litio ed enalapril non è raccomandata (vedere paragrafi 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, iperkaliemia e funzionalità renale diminuita (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 un'esperienza limitata in termini di efficacia e sicurezza nei bambini ipertesi di età > 6 anni, ma non vi è alcuna esperienza per le altre indicazioni. Sono disponibili dati limitati di farmacocinetica in bambini di età superiore ai 2 mesi di età (vedere anche paragrafi 4.2, 5.1 e 5.2). Enalapril non è raccomandato nei bambini per indicazioni diverse dall'ipertensione.

Enalapril non è raccomandato nei neonati e nei pazienti pediatrici con velocità di filtrazione glomerulare < 30 ml/min/1,73 m², poiché non ci sono dati disponibili (vedere paragrafo 4.2).

Gravidanza

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, i pazienti che intendono avere una gravidanza devono ricorrere ad una terapia antipertensiva alternativa, che abbia un comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se necessario, si deve iniziare una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Differenze etniche

Come gli altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, enalapril sembra essere meno efficace nell'abbassare la pressione sanguigna nelle persone nere rispetto a quelle non nere, possibilmente a causa di una maggiore prevalenza di bassi livelli di statina nella popolazione nera ipertesa.

Lattosio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperkaliemia e funzionalità renale ridotta (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

Sebbene il potassio sierico rimanga generalmente entro i normali limiti, può manifestarsi iperpotassiemia in alcuni pazienti trattati con enalapril. I diuretici risparmiatori di potassio (ad esempio spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono causare un significativo aumento del potassio sierico. È necessario prestare cautela anche quando enalapril viene somministrato in concomitanza con altri agenti che aumentano il potassio sierico, come il trimetoprim e il cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo) poiché il trimetoprim è noto per agire come diuretico risparmiatore di potassio come l'amiloride. Pertanto, la combinazione di enalapril con i medicinali sopra menzionati non è raccomandata. Se l'uso concomitante è indicato, è necessario prestare cautela e monitorare frequentemente il potassio sierico.

Ciclosporina

Può manifestarsi iperpotassiemia durante l'uso concomitante di ACE-inibitori e ciclosporina. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

Eparina

Può manifestarsi iperpotassiemia durante l'uso concomitante di ACE-inibitori ed eparina. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

Diuretici (tiazidici o diuretici dell'ansa)

Un 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 attraverso l'interruzione dei diuretici, aumentando la volemia o l'assunzione di sali, oppure iniziando la terapia con una bassa dose di enalapril.

Altri agenti antipertensivi

L'uso concomitante di questi medicinali può aumentare gli effetti ipotensivi 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 ed ACE-inibitori, sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche del litio ed episodi di tossicità da litio. L'uso concomitante di diuretici tiazidici con gli ACE-inibitori può aumentare ulteriormente i livelli ed aumentare il rischio di tossicità da litio. L'uso di enalapril con litio non è raccomandato, ma se l'associazione è necessaria, si deve seguire 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 ACE-inibitori può risultare in un'ulteriore riduzione della pressione sanguigna (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci antinfiammatori non-steroidi (FANS) inclusi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2 (COX-2)

I farmaci antinfiammatori non-steroidi (FANS) inclusi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2 (COX-2 inibitori) possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antipertensivi. Pertanto, l'effetto antipertensivo di antagonisti dei recettori dell'angiotensina II o ACE-inibitori può 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 funzionalità renale. Questi effetti sono di solito reversibili. Raramente, può verificarsi insufficienza renale acuta, specialmente in pazienti con compromissione della funzionalità renale (come gli anziani o i pazienti con deplezione del volume, compresi quelli in terapia diuretica). Pertanto, l'associazione deve essere somministrata con cautela in pazienti con funzionalità renale compromessa. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e si deve considerare il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e successivamente ad intervalli regolari.

Oro

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

Medicinali che aumentano il rischio di angioedema

L'uso concomitante di ACE-inibitori con sacubitril/valsartan è controindicato a causa dell'aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'uso concomitante di ACE-inibitori con racecadotril, inibitori di mTOR (ad esempio sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può portare ad un aumento del rischio di angioedema (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, agenti ipoglicemizzanti orali) può causare un aumentato effetto ipoglicemizzante con rischio di ipoglicemia. Questo effetto sembra verificarsi con maggiore probabilità durante le prime settimane di trattamento combinato e in pazienti con danno renale (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Alcol

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

Acido acetilsalicilico, trombolitici e β -bloccanti

Enalapril può essere somministrato con sicurezza in concomitanza ad acido acetilsalicilico (a dosaggi cardiologici), trombolitici e β -bloccanti.

Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati effettuati soltanto negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

ACE-inibitori:

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità successivo all'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 ad una terapia antipertensiva 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 necessario, si deve iniziare una terapia alternativa.

L'esposizione alla terapia con ACE-inibitori durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza è nota per indurre fetotossicità nell'uomo (funzionalità renale diminuita, oligoidramnios, ritardo dell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3). Ci sono stati casi di oligoidramnios, che presumibilmente indica una funzionalità renale fetale diminuita e che può provocare contratture degli arti, deformazioni cranio-facciali e sviluppo polmonare ipoplastico. In caso di esposizione ad ACE-inibitori a partire dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri hanno assunto ACE-inibitori devono essere strettamente monitorati per ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

Dati di farmacocinetica limitati dimostrano concentrazioni molto basse nel latte materno (vedere paragrafo 5.2). Benché queste concentrazioni sembrano essere clinicamente irrilevanti, l'uso di enalapril durante l'allattamento non è raccomandato per neonati pre-termine 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 durante l'allattamento può essere preso in considerazione se questo trattamento è necessario per la madre e il neonato è tenuto sotto osservazione per eventuali 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 possono verificarsi capogiri o stanchezza.

4.8 Effetti indesiderati

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

Tabella 3. Effetti indesiderati di enalapril

Classificazioni per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/100$)	Comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Molto raro ($< 1/10.000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoi-etico			Anemia (compresa anemia aplastica ed emolitica)	Neutropenia, diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito, trombocitopenia, agranulocitosi, depressione del midollo		

				osseo, pancitope ni-a, linfoaden o-patia, malattie autoimm uni		
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	Sogni anormali, disturbi del sonno		
Patologie del sistema nervoso	Capogiro	Cefalea, sincope, alterazioni del gusto	Sonnolenza, parestesia, vertigini			
Patologie dell'occhio	Visione offuscata					
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnito			
Patologie cardiache		Dolore toracico, disturbi del ritmo, angina pectoris, tachica	Palpitazioni, infarto del miocardio o accidente cerebrova-			

		rdi-a	scolare* , possibil- mente seconda ri ad ipotensi one eccessiv a in pazienti ad alto rischio (vedere paragra fo 4.4)			
Patologie vascolari		Ipotensi o-ne (compr esa ipotensi o-ne ortostat i-ca)	Rossore, ipotensi one ortostati ca	Fenomen o di Raynaud		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Dispnea	Rinorea , mal di gola e raucedine, bracos pasma	Infiltrati polmonar i, rinite, alveolite allergica/ polmonite e eosinofila		
Patologie gastrointestinali	Nausea	Diarrea , dolore addomi na-le	Ileo, pancrea tite, vomito, dispepsi a, stipsi, anoressi a, irritazio ni gastrich e, bocca secca, ulcera peptica	Stomatite / ulcere aftose, glossite	Angioed e-ma intestina le	

Patologie epatobiliari				Insufficienza epatica, epatite - sia epatocellulare che colestatica, epatite inclusa necrosi, colestasi (compreso ittero)	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzioni cutanee, ipersensibilità/edema angioneurotico: sono stati segnalati edema angioneurotico del volto, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe (vedere paragrafo 4.4)	Diaforesi, prurito, orticaria, alopecia	Eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa, necrolisi epidermica tossica, pemfigo, eritroderma	È stato segnalato un complesso sintomatologico che può includere alcune o tutte le seguenti condizioni: febbre, sierosite, vasculite, mialgia/miosite, artralgia/artrite, positività per ANA, VES elevata, eosinofilia e leucocitosi. Possono verificarsi eruzione cutanea, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo			Crampi muscolari			
Patologie renali e urinarie			Disfunzione renale, insufficienza renale, proteinuria	Oliguria		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Impotenza	Ginecomastia		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	Stanchezza	Malesse, febbre			
Esami diagnostici		Iperkaliemia, aumenti della creatinina sierica	Aumenti della uremia, iponatremia	Aumenti degli enzimi epatici, aumenti della bilirubina		

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

Il trattamento raccomandato del sovradosaggio è l'infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Se si manifesta ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione anti-shock. Se disponibile, si può inoltre prendere in considerazione un trattamento con infusione di angiotensina II e/o catecolamine per via endovenosa. In caso di ingestione recente, prendere misure atte all'eliminazione dell'enalapril maleato (per es. emesi, lavanda gastrica, somministrazione di adsorbenti e sodio solfato). 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 pacemaker. Segni vitali, elettroliti sierici e concentrazioni della creatinina devono essere continuamente monitorati.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, Codice ATC: C09AA02

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

L'ACE è identico alla chinasi II. Quindi enalapril può bloccare anche la degradazione della bradichinina, un potente peptide vasodilatatore. Tuttavia, il ruolo esercitato da questa azione sugli effetti terapeutici di enalapril deve essere ancora chiarito.

Meccanismo d'azione

Sebbene il meccanismo attraverso il quale enalapril abbassa la pressione sanguigna sembra essere principalmente la soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, enalapril svolge un'azione antipertensiva anche in pazienti con ipertensione a bassa renina.

Effetti farmacodinamici

La somministrazione di enalapril a pazienti con ipertensione dà luogo ad una riduzione sia in posizione supina che in posizione eretta, senza un significativo aumento della frequenza cardiaca.

L'ipotensione posturale sintomatica è rara. 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'ACE usualmente inizia dalle 2 alle 4 ore dopo somministrazione orale di una singola dose di enalapril. L'inizio dell'attività antipertensiva si osserva di solito dopo un'ora e la massima attività viene raggiunta entro 4-6 ore dalla somministrazione. La durata dell'effetto è dose-dipendente. Tuttavia, alle dosi raccomandate, gli effetti antipertensivi ed emodinamici vengono mantenuti per almeno 24 ore.

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

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 somministrato insieme a diuretici tiazidici, gli effetti antipertensivi di enalapril sono quanto meno additivi. Enalapril può ridurre o prevenire lo sviluppo di una ipokaliemia indotta dai tiazidici.

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

In pazienti con insufficienza cardiaca lieve o moderata, enalapril ha ritardato la dilatazione/l'ingrossamento e l'insufficienza cardiaca progressiva, come evidenziato dai ridotti volumi sistolici e diastolici del ventricolo sinistro e dalla migliorata frazione di eiezione.

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

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, oppure diabete mellito di tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperkaliemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Date le loro simili proprietà farmacodinamiche, questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

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 beneficio nell'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 esiti negativi. 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 più gravi di interesse (iperkaliemia, 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=2.111). Nel gruppo placebo, 818 pazienti hanno sviluppato insufficienza cardiaca o sono deceduti (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 inizio o peggioramento 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 in maniera random a ricevere placebo (n=1.284) 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, 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 vs 209 nel gruppo enalapril, riduzione del rischio 22%, IC 95%, 6-35%). Un numero minore di pazienti è deceduto o è stato ospedalizzato 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 limitata esperienza d'uso in pazienti pediatrici ipertesi di età > 6 anni. In uno studio clinico su 110 pazienti pediatrici ipertesi da 6 a 16 anni di età con un peso corporeo ≥ 20 kg ed un tasso di filtrazione glomerulare > 30 ml/min/1,73 m², i pazienti con peso corporeo < 50 kg sono stati trattati con 0,625, 2,5 o 20 mg di enalapril al giorno e i pazienti con peso corporeo ≥ 50 kg sono stati trattati con 1,25, 5 o 40 mg di enalapril al giorno. La somministrazione di enalapril una volta al giorno ha ridotto la pressione sanguigna di valle in maniera dose-dipendente. L'efficacia antipertensiva dose-dipendente di enalapril è risultata essere costante per tutti i sottogruppi (età, stadio di Tanner, genere, etnia). Tuttavia, le dosi più basse studiate, 0,625 mg e 1,25 mg, corrispondenti ad una media di 0,02 mg/kg una volta al giorno, non sembravano offrire una efficacia antipertensiva costante. La massima dose studiata è stata di 0,58 mg/kg (fino a 40 mg) una volta al giorno. Il profilo delle esperienze avverse per i pazienti pediatrici non è differente da quello osservato nei pazienti adulti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Enalapril per via orale è rapidamente assorbito, con un picco di concentrazione sierica che viene raggiunto entro un'ora. Sulla base del recupero urinario, l'entità dell'assorbimento di enalapril da enalapril per via orale in compresse è approssimativamente del 60%. L'assorbimento di enalapril per via orale non è influenzato dalla presenza di cibo nel tratto gastrointestinale.

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

L'escrezione di enalaprilato è principalmente renale. I principali composti nelle urine sono enalaprilato, che rappresenta circa il 40% della dose, ed enalapril immodificato (circa il 20%).

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 approssimativamente di due volte maggiore rispetto a pazienti con funzionalità renale normale dopo somministrazione di 5 mg una volta al giorno. Nella compromissione renale grave (clearance della creatinina \leq 30 ml/min), l'AUC è aumentata approssimativamente di 8 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 ritardato (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 \leq 16 anni di età dopo somministrazione orale giornaliera di enalapril maleato da 0,07 a 0,14 mg/kg. Non vi sono state importanti differenze nella farmacocinetica di enalaprilato nei bambini rispetto ai dati storici sugli adulti. I dati indicano un aumento dell'AUC (normalizzata alla dose per peso corporeo) con l'aumentare dell'età; tuttavia, non è stato osservato un aumento dell'AUC quando i dati sono stati normalizzati per area di superficie corporea. Allo stadio stazionario, l'emivita media effettiva di accumulo di enalaprilato è risultata di 14 ore.

Allattamento

Dopo una singola dose orale di 20 mg in cinque donne nel periodo post-partum il livello medio di picco di enalapril nel latte è stato di 1,7 μ g/L (intervallo da 0,54 a 5,9 μ g/L) a 4-6 ore dopo la dose. Il livello medio di picco di enalaprilato è stato di 1,7 μ g/L (intervallo da 1,2 a 2,3 μ g/L); i picchi si sono verificati a tempi diversi nel periodo di 24 ore. Usando i dati dei livelli di picco nel latte, l'assunzione massima stimata di un neonato allattato esclusivamente al seno sarebbe circa 0,16% del dosaggio materno aggiustato per il peso. Una donna che aveva assunto 10 mg al giorno di enalapril per via orale per 11 mesi aveva livelli di picco di enalapril nel latte di 2 μ g/L 4 ore dopo una dose e livelli di picco di enalaprilato di 0,75 μ g/L circa 9 ore dopo la dose. Il quantitativo totale di enalapril e enalaprilato misurato nel latte durante il periodo di 24 ore era rispettivamente di 1,44 μ g/L e 0,63 μ g/L di latte.

I livelli di enalaprilato nel latte non erano misurabili (< 0,2 µg/L) 4 ore dopo una singola dose di enalapril 5 mg in una madre e 10 mg in due madri; i livelli di enalapril non sono stati determinati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Amido pregelatinizzato (amido di mais)
Glicerolo distearato (tipo I)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare ad una temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Enalapril Aurobindo Pharma Italia 5 mg e 20 mg compresse è disponibile in blister triplo laminato in alluminio (Alu - Alu) e blister PVC-Al trasparente.

Confezioni:

Confezioni in blister:

5 mg: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 84, 90 e 100 compresse.

20 mg: 14, 28, 30, 50, 84, 90 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l. - Via San Giuseppe, 102 - 21047 Saronno (VA)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

046073019 - "5 mg compresse" 28 compresse in blister Pa/Al/Pvc/Al
046073021 - "5 mg compresse" 30 compresse in blister Pa/Al/Pvc/Al
046073033 - "5 mg compresse" 50 compresse in blister Pa/Al/Pvc/Al
046073045 - "5 mg compresse" 60 compresse in blister Pa/Al/Pvc/Al
046073058 - "5 mg compresse" 84 compresse in blister Pa/Al/Pvc/Al
046073060 - "5 mg compresse" 90 compresse in blister Pa/Al/Pvc/Al
046073072 - "5 mg compresse" 100 compresse in blister Pa/Al/Pvc/Al
046073084 - "5 mg compresse" 28 compresse in blister Pvc/Al
046073096 - "5 mg compresse" 30 compresse in blister Pvc/Al
046073108 - "5 mg compresse" 50 compresse in blister Pvc/Al
046073110 - "5 mg compresse" 60 compresse in blister Pvc/Al
046073122 - "5 mg compresse" 84 compresse in blister Pvc/Al
046073134 - "5 mg compresse" 90 compresse in blister Pvc/Al
046073146 - "5 mg compresse" 100 compresse in blister Pvc/Al
046073159 - "20 mg compresse" 14 compresse in blister Pa/Al/Pvc/Al
046073161 - "20 mg compresse" 28 compresse in blister Pa/Al/Pvc/Al
046073173 - "20 mg compresse" 30 compresse in blister Pa/Al/Pvc/Al
046073185 - "20 mg compresse" 50 compresse in blister Pa/Al/Pvc/Al
046073197 - "20 mg compresse" 84 compresse in blister Pa/Al/Pvc/Al
046073209 - "20 mg compresse" 90 compresse in blister Pa/Al/Pvc/Al
046073211 - "20 mg compresse" 100 compresse in blister Pa/Al/Pvc/Al
046073223 - "20 mg compresse" 14 compresse in blister Pvc/Al
046073235 - "20 mg compresse" 28 compresse in blister Pvc/Al
046073247 - "20 mg compresse" 30 compresse in blister Pvc/Al
046073250 - "20 mg compresse" 50 compresse in blister Pvc/Al
046073262 - "20 mg compresse" 84 compresse in blister Pvc/Al
046073274 - "20 mg compresse" 90 compresse in blister Pvc/Al
046073286 - "20 mg compresse" 100 compresse in blister Pvc/Al
046073298 - "5 mg compresse" 10 compresse in blister Pa/Al/Pvc/Al
046073300 - "5 mg compresse" 20 compresse in blister Pa/Al/Pvc/Al
046073312 - "5 mg compresse" 10 compresse in blister Pvc/Al
046073324 - "5 mg compresse" 20 compresse in blister Pvc/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15/04/2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco