

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enalapril Zentiva 5 mg compresse  
Enalapril Zentiva 20 mg compresse

### 2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Enalapril Zentiva 5 mg: Ogni compressa contiene enalapril maleato 5 mg.  
Enalapril Zentiva 20 mg: Ogni compressa contiene enalapril maleato 20 mg.

Eccipiente con effetto noto: lattosio monoidrato.

Enalapril Zentiva 5 mg: Ogni compressa contiene 184,2 mg di lattosio monoidrato.

Enalapril Zentiva 20 mg: Ogni compressa contiene 143 mg di lattosio monoidrato.

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

### 3 FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Enalapril Zentiva 5 mg: Compressa di colore bianco o quasi bianco, oblunga, biconvessa con i bordi smussati, con una linea di frattura incisa su un lato.

Enalapril Zentiva 20 mg: Compressa di colore senape screziato, oblunga, biconvessa con i bordi smussati, con una linea di frattura incisa su un lato.

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 paragrafo 5.1).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

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

##### Ipertensione

La dose iniziale è di 5 mg fino ad un massimo di 20 mg, a seconda del grado di ipertensione e delle condizioni del paziente (vedere più avanti). Enalapril 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 fortemente attivato (per es. quelli con ipertensione renovascolare, deplezione di sale e/o volume, 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 del trattamento deve avvenire sotto stretto controllo medico.

Un precedente trattamento con alte dosi di diuretici può dare luogo a deplezione di volume e rischio di ipotensione quando si inizia la terapia con enalapril. Una dose iniziale uguale o inferiore a 5 mg è raccomandata in tali pazienti. Se possibile, la terapia diuretica deve essere interrotta per

2-3 giorni prima di iniziare la terapia con enalapril. Si devono monitorare la funzionalità renale ed il potassio sierico.

La dose usuale 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 della insufficienza cardiaca sintomatica, enalapril viene utilizzato insieme a diuretici e, ove appropriato, a digitalici o betabloccanti. 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 osservazione del medico per determinare l'effetto iniziale sulla pressione arteriosa. In assenza, o dopo un efficace trattamento, dell'ipotensione sintomatica successiva all'inizio della terapia con enalapril per l'insufficienza cardiaca, 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 questa titolazione della dose in un periodo di 2-4 settimane. La dose massima è di 40 mg al giorno somministrata in due dosi separate.

Titolazione del dosaggio di enalapril suggerita  
in Pazienti con Insufficienza Cardiaca/Disfunzione Ventricolare Sinistra Asintomatica

Settimana	Dose mg/die
1° settimana	<b>Giorni 1 - 3: 2,5 mg/die* in dose singola</b> <b>Giorni 4 - 7: 5 mg/die divisi in 2 dosi</b>
2° settimana	10 mg/die in dose singola o divisi in 2 dosi
3° e 4° settimana	20 mg/die in dose singola o divisi in 2 dosi

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

La pressione arteriosa e la funzionalità renale devono essere strettamente monitorate sia prima che dopo l'inizio del trattamento con enalapril (vedere paragrafo 4.4) poiché è stata riportata ipotensione e (più raramente) conseguente insufficienza renale. Nei pazienti trattati con diuretici, la dose deve essere ridotta se possibile prima di iniziare il trattamento con enalapril. La comparsa di ipotensione a seguito della dose iniziale di enalapril non implica che l'ipotensione si ripresenti 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 ridotto.

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

\* vedere paragrafo 4.4.

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

#### Uso negli anziani

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

#### Popolazione pediatrica

L'esperienza da studi clinici di utilizzo di enalapril su pazienti pediatrici ipertesi è limitata (vedere paragrafi 4.4, 5.1 e 5.2).

Per i pazienti in grado di deglutire le compresse, la dose deve essere individualizzata a seconda del profilo del paziente e della risposta pressoria. La dose iniziale raccomandata è di 2,5 mg in pazienti da 20 a < 50 kg e di 5 mg in pazienti ≥ 50 kg. Enalapril viene somministrato una volta al giorno. La dose deve essere aggiustata secondo le necessità 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 non è raccomandato in neonati ed in pazienti pediatrici con velocità di filtrazione glomerulare < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> poichè non vi sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

L'assorbimento di Enalapril Zentiva non è influenzato dal cibo.

### **4.3 Controindicazioni**

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni 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 ipovolemico, ad esempio in caso di terapia con diuretici, dieta iposodica, emodialisi, 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 gravi di insufficienza cardiaca, come rispecchiato dall'uso di alte dosi di diuretici dell'ansa, dall'iponatremia o dalla compromissione della

funzionalità renale. In questi pazienti, la terapia deve essere iniziata sotto controllo medico ed i pazienti debbono essere seguiti attentamente ogni volta che la dose di enalapril e/o del diuretico viene aggiustata. Simili considerazioni possono essere applicate a pazienti con cardiopatia ischemica o con patologia cerebrovascolare, in cui un'eccessiva caduta della pressione arteriosa 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.

In alcuni pazienti con insufficienza cardiaca con pressione arteriosa normale o bassa, può verificarsi un ulteriore abbassamento pressorio durante il trattamento con enalapril. 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.

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

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

#### Compromissione della funzionalità renale

In caso di compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 80 ml/min), la dose iniziale di enalapril deve essere aggiustata in base alla clearance della creatinina del paziente (vedere paragrafo 4.2) ed in seguito in funzione della risposta del paziente al trattamento. Il monitoraggio di routine del potassio e della creatinina fanno parte della normale gestione medica di questi pazienti.

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

Alcuni pazienti ipertesi senza alcuna apparente patologia renale preesistente hanno sviluppato aumenti dell'urea ematica e della creatinina quando l'enalapril è stato somministrato in concomitanza ad un diuretico. Possono essere richieste riduzioni del dosaggio di enalapril e/o interruzione del diuretico. Questa circostanza deve far pensare come possibile causa ad una stenosi dell'arteria renale di base (vedere paragrafo 4.4, Iperensione renovascolare).

#### Iperensione renovascolare

In pazienti affetti da stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria dell'unico rene funzionante trattati con ACE-inibitori c'è un rischio aumentato di ipotensione ed insufficienza renale. La perdita della funzionalità 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 funzionalità renale.

#### Trapianto di rene

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

#### Insufficienza epatica

Raramente gli ACE-inibitori sono stati associati con una sindrome che inizia con ittero colestatico o epatite e progredisce fino a necrosi epatica fulminante e (talvolta) decesso. Il meccanismo di tale sindrome non è noto. I pazienti che assumono ACE-inibitori e sviluppano ittero o marcati aumenti

degli enzimi epatici devono interrompere l'ACE-inibitore ed essere sottoposti ad adeguato follow-up medico.

#### Neutropenia/agranulocitosi

In pazienti trattati con ACE-inibitori sono state segnalate neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia ed anemia. Nei pazienti con funzionalità renale normale e privi di complicazioni, la neutropenia si verifica raramente.

L'enalapril deve essere utilizzato con estrema cautela in pazienti con patologie del collagene a livello vascolare, terapia immunosoppressiva, trattamenti con allopurinolo o procainamide o una associazione di queste complicazioni, specie se vi è una preesistente compromissione della funzionalità renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni 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 globuli bianchi ed 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. Questo può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. In tali casi, enalapril 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 l'edema è limitato alla sola lingua, senza sofferenza respiratoria, i pazienti possono richiedere un'osservazione prolungata in quanto il trattamento con antistaminici e corticosteroidi può non essere sufficiente.

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

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

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

#### 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).

#### Reazioni anafilattoidi durante desensibilizzazione agli imenotteri

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

#### Reazioni anafilattoidi in corso di aferesi LDL

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

### Pazienti in emodialisi

Sono state riportate reazioni anafilattoidi in pazienti dializzati con membrane ad alto flusso (ad es. AN 69) e trattati contemporaneamente 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 antidiabetici orali o insulina che iniziano la terapia con un ACE-inibitore devono essere avvisati di controllare attentamente se si verifica ipoglicemia, specialmente durante il primo mese di uso concomitante (vedere paragrafo 4.5).

### Tosse

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

### Chirurgia/Anestesia

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

### Iperkaliemia

In alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso enalapril, sono stati osservati aumenti del potassio sierico. Fattori di rischio per lo sviluppo di iperkaliemia comprendono insufficienza renale, peggioramento della funzionalità renale, l'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 (ad es. spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio; o l'assunzione concomitante di altri farmaci associati con aumenti di potassio sierico (per es. eparina, cotrimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo). Soprattutto in pazienti con funzionalità renale compromessa, l'uso di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio può portare ad un aumento significativo del potassio sierico. L'iperkaliemia può causare aritmie gravi, talvolta fatali. Se si ritiene adeguato l'uso concomitante di enalapril e uno qualsiasi dei farmaci sopra riportati, questi devono essere usati con cautela e con frequente monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

### Litio

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

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

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

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

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

### Popolazione pediatrica

Vi è esperienza limitata in termini di efficacia e sicurezza nei bambini ipertesi di età superiore ai 6 anni, ma non vi è alcuna esperienza per le altre indicazioni. Sono disponibili dati limitati di

farmacocinetica nei bambini al di sopra dei 2 mesi 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 m<sup>2</sup> poichè non sono disponibili dati al riguardo (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, le pazienti che intendono pianificare una gravidanza devono passare ad una terapia antipertensiva alternativa che abbia un documentato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Quando viene diagnosticata 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 con altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, l'enalapril è apparentemente meno efficace nel diminuire la pressione arteriosa nei soggetti di razza nera che nei soggetti di razza non nera, possibilmente a causa di una maggiore prevalenza di una condizione di bassa renina nella popolazione ipertesa di razza nera.

#### Lattosio

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 e altre forme di interazione**

#### Duplici 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 dimostrata ipokaliemia, essi devono essere utilizzati con cautela e con un monitoraggio frequente del potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

#### Cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo)

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

#### 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).

#### Diuretici (tiazidici o diuretici dell'ansa)

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

### Altri agenti antipertensivi

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

### Litio

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

### Antidepressivi triciclici/Antipsicotici/Anestetici/Narcotici

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

### Farmaci antinfiammatori non-steroidi (FANS) inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (COX-2).

Farmaci antinfiammatori non-steroidi (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 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. Tali effetti sono usualmente reversibili. Raramente può verificarsi insufficienza renale acuta, specialmente in pazienti con compromissione della funzionalità renale (come gli anziani o i pazienti che sono ipovolemici, compresi quelli in terapia diuretica). Pertanto, l'associazione deve essere somministrata con cautela in pazienti con compromissione della funzionalità renale.

I pazienti devono essere adeguatamente idratati e si deve considerare il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e poi periodicamente.

### Sali d'oro

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

### Simpaticomimetici

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

### Antidiabetici

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE-inibitori e farmaci antidiabetici (insuline, farmaci ipoglicemizzanti orali) può causare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante con rischio di ipoglicemia. Questo effetto sembra verificarsi con maggiore probabilità durante le prime settimane di trattamento combinato ed in pazienti con compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

### Alcool

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

### Acido acetilsalicilico, trombolitici e betabloccanti

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

### Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati effettuati soltanto negli adulti.

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

### Gravidanza

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità susseguente 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, le pazienti che intendono pianificare una gravidanza devono passare ad una terapia antipertensiva alternativa che abbia un documentato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Quando viene diagnosticata 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 terzo trimestre di gravidanza è nota per indurre fetotossicità nell'uomo (diminuzione della funzionalità renale, 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 indicano una diminuzione 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 strettamente monitorati per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

### Allattamento

Limitati dati di farmacocinetica dimostrano concentrazioni molto basse nel latte materno (vedere paragrafo 5.2). Sebbene queste concentrazioni sembrano essere clinicamente irrilevanti l'uso di Enalapril Zentiva durante l'allattamento al seno 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 perchè non vi è sufficiente esperienza clinica. Nel caso di neonati più grandi l'uso di Enalapril Zentiva durante l'allattamento al seno può essere preso in considerazione se il 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 o di uso di macchinari si deve tenere presente che occasionalmente sono stati segnalati capogiri e stanchezza.

## **4.8 Effetti indesiderati**

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

Molto comune ( $\geq 1/10$ ); Comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); Raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); Molto raro ( $< 1/10.000$ ); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per organi e sistemi secondo MedDRA	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema emolinfopoietico	non comune	anemia (comprese anemia aplastica ed emolitica)
	raro	neutropenia, diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito, trombocitopenia, agranulocitosi, depressione midollare, pancitopenia, linfadenopatia, malattie autoimmuni
Patologie endocrine	non nota	sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	non comune	ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi psichiatrici	comune	depressione
	non comune	confusione, nervosismo, insonnia
	raro	sogni anormali, disturbi del sonno
Disturbi del sistema nervoso	molto comune	capogiri
	comune	cefalea, sincope, alterazioni del gusto
	non comune	sonnolenza, parestesia, vertigine
Patologie dell'occhio	molto comune	visione offuscata
Patologie dell'orecchio e del labirinto	non comune	tinnito
Patologie cardiache	comune	dolore al petto, disturbi del ritmo, angina pectoris, tachicardia
	non comune	palpitazioni, infarto miocardico o accidente cerebrovascolare*, possibilmente secondari a ipotensione eccessiva in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)
Patologie vascolari	comune	ipotensione (inclusa ipotensione ortostatica)
	non comune	vampate, ipotensione ortostatica
	raro	fenomeno di Raynaud
Patologie respiratorie toraciche e mediastiniche	molto comune	tosse
	comune	dispnea
	non comune	rinorrea, mal di gola e raucedine, broncospasmo/asma
	raro	Infiltrazioni polmonari, rinite, alveoliti allergiche /polmonite eosinofila
Patologie gastrointestinali	molto comune	nausea
	comune	diarrea, dolore addominale,
	non comune	ileo, pancreatite, vomito, dispepsia, costipazione, anoressia, irritazione gastrica, bocca secca, ulcera peptica
	raro	stomatite/ulcere aftose, glossite
	molto raro	angioedema intestinale

Patologie epatobiliari	rare	insufficienza epatica, epatite – epatocellulare o colestatica, epatite inclusa necrosi, colestasi (compreso l'ittero)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	comune	eruzione cutanea, ipersensibilità/edema angioneurotico: sono stati segnalati edema angioneurotico del volto, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe (vedere paragrafo 4.4)
	non comune	diaforesi, prurito, orticaria, alopecia
	raro	eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa, necrosi epidermica tossica, pemfigo, eritroderma
	non nota	È stato segnalato un complesso sintomatologico che può includere alcune o tutte le seguenti condizioni: febbre, sierosite, vasculite, mialgia/miosite, artralgia/artrite, positività per gli anticorpi antinucleo, VES elevata, eosinofilia e leucocitosi. Possono verificarsi eruzione cutanea, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche
Patologie del Sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	non comune	crampi muscolari
Patologie renali e urinarie	non comune	disfunzione renale, insufficienza renale, proteinuria
	raro	oliguria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	non comune	impotenza
	raro	ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	molto comune	astenia
	comune	affaticamento
	non comune	malessere, febbre
Esami diagnostici	comune	iperkaliemia, aumenti della creatinina sierica
	non comune	aumenti della uremia, iponatremia
	raro	aumenti degli enzimi epatici, aumenti della bilirubinemia

\* L'incidenza è stata confrontabile con quella riportata nei gruppi di controllo attivo e placebo degli 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 [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](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 stato confusionale. I sintomi associati con il sovradosaggio di ACE-inibitori possono includere shock circolatorio, disturbi

elettrolitici, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiri, ansia e tosse. Dopo ingestione di 300 mg e 440 mg di enalapril sono stati riportati livelli sierici di enalaprilato rispettivamente di 100 e 200 volte più elevati di quelli in genere osservati dopo dosi terapeutiche.

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

## **5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

Enalapril Zentiva (enalapril maleato) è il sale maleato dell'enalapril, un derivato di due aminoacidi, la L-alanina e la L-prolina.

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

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

#### Meccanismo d'azione

Mentre il meccanismo attraverso il quale enalapril abbassa la pressione arteriosa sembra essere principalmente la soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, enalapril è efficace come antipertensivo 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 posizione supina 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'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 riduzione della pressione arteriosa viene raggiunta entro 4 - 6 ore dalla somministrazione. La durata dell'effetto è dose-dipendente. Tuttavia, alle dosi raccomandate gli effetti emodinamici ed antipertensivi mostrano di continuare per almeno 24 ore.

In studi emodinamici compiuti su pazienti con ipertensione essenziale, la riduzione della pressione arteriosa era associata ad una riduzione delle resistenze arteriose periferiche con aumento della gittata 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 rimasta invariata. Non sono comparsi segni di ritenzione idrica o sodica. Tuttavia, in pazienti con bassa velocità di filtrazione glomerulare prima del trattamento, questa ha mostrato usualmente un incremento.

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

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

In pazienti con insufficienza cardiaca in terapia con digitale e diuretici, il trattamento con enalapril orale o iniettabile è stato associato a diminuzione delle resistenze periferiche e della pressione arteriosa. La gittata cardiaca è aumentata, mentre è diminuita la frequenza cardiaca (di solito elevata in pazienti con insufficienza cardiaca). Anche la pressione capillare polmonare di incuneamento si è ridotta. La tolleranza allo sforzo e la gravità dell'insufficienza cardiaca, 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 diastolico del ventricolo sinistro e ha migliorato la frazione di eiezione.

#### Duplici blocchi 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 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 clinica e sicurezza

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

asintomatica (LVEF < 35 %). 4228 pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo (n=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 peggioramento o inizio di insufficienza cardiaca (riduzione del rischio 20 %; IC 95 %; 9 –30 %; p < 0,001).

Uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (Studio di trattamento SOLVD) ha preso in esame una popolazione con insufficienza cardiaca congestizia sintomatica dovuta a disfunzione sistolica (frazione di eiezione < 35 %). 2.569 pazienti in corso di trattamento convenzionale per insufficienza cardiaca sono stati randomizzati a ricevere o 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 ad insufficienza cardiaca progressiva (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 peggioramento dell'insufficienza cardiaca (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 ai 6 anni. In uno studio clinico su 110 pazienti pediatrici ipertesi dai 6 ai 16 anni di età con peso corporeo ≥ 20 kg ed un tasso di filtrazione glomerulare > 30ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ai pazienti con peso corporeo < 50 kg sono stati somministrati 0,625, 2,5 o 20 mg di enalapril/die ed ai pazienti con peso corporeo ≥ 50 kg sono stati somministrati 1,25, 5 o 40 mg di enalapril/die. La somministrazione di enalapril una volta al giorno ha abbassato il valore della pressione arteriosa in modo dose-dipendente. L'efficacia antipertensiva dose-dipendente di enalapril è risultata essere coerente per tutti i sottogruppi (età, stadio di Tanner, sesso, razza). Le dosi più basse studiate - 0,625 mg e 1,25 mg - corrispondenti ad una media di 0,02 mg/kg in monosomministrazione giornaliera, non hanno tuttavia apparentemente mostrato una risposta antipertensiva coerente. 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 sierica di enalapril viene raggiunto entro un'ora dalla somministrazione. Basandosi sulla quantità escreta con le urine, la percentuale di assorbimento di enalapril dalle compresse 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 per via orale viene rapidamente ed in larga misura idrolizzato ad enalaprilato, un potente inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Il picco di concentrazione sierica di enalaprilato si verifica circa 4 ore dopo una dose orale di enalapril in compresse. L'emivita effettiva di accumulo di enalaprilato, dopo dosi multiple di enalapril, è di 11 ore. In individui con funzione renale normale, le concentrazioni sieriche di enalaprilato allo stato stazionario sono state raggiunte dopo 4 giorni di trattamento.

### Distribuzione

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

### Biotrasformazione

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

### Eliminazione

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

### Compromissione della funzione renale

L'esposizione ad enalapril ed enalaprilato è aumentata in pazienti con insufficienza renale. In pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina 40-60 ml/min), l'AUC di enalaprilato allo stato stazionario è risultata di due volte maggiore rispetto a pazienti con funzione renale normale dopo somministrazione di 5 mg una volta al giorno. In caso di compromissione renale grave (clearance della creatinina  $\leq$  30 ml/min), l'AUC è risultata aumentata di 8 volte. L'emivita effettiva di enalaprilato dopo dosi multiple di enalapril maleato risulta prolungata a questo stadio dell'insufficienza renale ed il tempo necessario a raggiungere lo stato 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 pediatriche ipertese 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 a quanto osservato in dati storici sugli adulti. I dati indicano un aumento dell'AUC (normalizzata alla dose per peso corporeo) con l'aumento dell'età; non viene tuttavia osservato un aumento dell'AUC quando i dati vengono normalizzati per area di superficie corporea. Allo stato stazionario, l'emivita media effettiva di accumulo di enalaprilato è risultata di 14 ore.

### Allattamento

Dopo 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  $\mu$ g/l (range da 0,54 a 5,9  $\mu$ g/l) da 4 a 6 ore dopo la dose. Il livello medio di picco di enalaprilato è stato di 1,7  $\mu$ g/l (range da 1,2 a 2,3  $\mu$ 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% della dose materna aggiustata per il peso.

Una donna che aveva assunto per via orale enalapril 10 mg al giorno per 11 mesi aveva livelli di picco di enalapril nel latte di 2  $\mu$ g/l 4 ore dopo una dose e livelli di picco di enalaprilato di 0,75  $\mu$ g/l 9 ore circa dopo la dose. Il quantitativo totale di enalapril e enalaprilato misurato nel latte durante il periodo di 24 ore era rispettivamente di 1,44  $\mu$ g/l e 0,63  $\mu$ g/l.

I livelli di enalaprilato nel latte non erano misurabili ( $<$  0,2  $\mu$ g/l) 4 ore dopo una singola dose di enalapril 5 mg in 1 madre e 10 mg in 2 madri; i livelli di enalapril non sono stati determinati.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici di sicurezza non mettono in rilievo particolari rischi per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dose ripetuta, genotossicità e potenziale cancerogeno. Studi di tossicità riproduttiva suggeriscono che l'enalapril non ha effetti sulla fertilità e sulla performance riproduttiva nel ratto e non è teratogeno. In uno studio in cui il farmaco è stato somministrato a ratti femmina prima dell'accoppiamento fino alla gestazione, si è verificato un aumento nel tasso di decessi nella prole durante l'allattamento. È stato dimostrato che il composto attraversa la barriera placentare ed è escreto nel latte materno. Gli inibitori degli enzimi di

conversione 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 di mais, crospovidone, amido pregelatinizzato, acido maleico, magnesio stearato.

Enalapril Zentiva 20 mg ha in aggiunta: ferro ossido giallo (E172).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

Enalapril Zentiva 5 mg: 2 anni.

Enalapril Zentiva 20 mg: 3 anni.

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

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

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

Enalapril Zentiva 5 mg: Confezioni da 28, 30, 50 o 90 compresse in blister (alluminio/alluminio).

Enalapril Zentiva 20 mg: ha in aggiunta: 14 compresse.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

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

Zentiva Italia Srl  
Viale Bodio 37/B  
20158 Milano  
Italia

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

5 mg compresse

28 compresse AIC n. 039914015

30 compresse AIC n. 039914027

50 compresse AIC n. 039914039

90 compresse AIC n. 039914041

20 mg compresse

14 compresse AIC n. 039914054

28 compresse AIC n. 039914066

30 compresse AIC n. 039914078

50 compresse AIC n. 039914080

90 compresse AIC n. 039914092

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

Data della prima autorizzazione: 3 Novembre 2010

## **10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**