



## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ENALAPRIL DOC 5 mg compresse  
ENALAPRIL DOC 20 mg compresse

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### *ENALAPRIL DOC 5 mg compresse*

Una compressa di ENALAPRIL DOC contiene 5 mg di Enalapril maleato.  
Eccipiente con effetti noti: 100 mg di lattosio monoidrato e sodio.

### *ENALAPRIL DOC 20 mg compresse*

Una compressa di ENALAPRIL DOC contiene 20 mg di Enalapril maleato.  
Eccipiente con effetti noti: 90,0 mg di lattosio monoidrato e sodio.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

### *ENALAPRIL DOC 5 mg compresse*

Le compresse sono rotonde, bianche o biancastre, con la dicitura ED 5 su un lato e una linea di frattura sull'altro lato.  
La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

### *ENALAPRIL DOC 20 mg compresse*

Le compresse sono rotonde, bianche o biancastre, con la dicitura ED 20 su un lato e una linea di frattura sull'altro 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  $\leq 35\%$ ).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

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

La dose deve essere adattata al profilo del paziente (vedere paragrafo 4.4) e alla risposta pressoria.

#### *Ipertensione*

La dose iniziale è di 5 mg fino a un massimo di 20 mg, a seconda del grado di ipertensione e delle condizioni del paziente (vedere più avanti). ENALAPRIL DOC viene somministrato una volta al giorno. Per l'ipertensione lieve la dose iniziale raccomandata è da 5 a 10 mg. I pazienti con un sistema renina-angiotensina-aldosterone in stato di intensa attivazione (per es. quelli con ipertensione renovascolare, con deplezione di sali e/o ipovolemia, scompenso cardiaco o ipertensione grave) possono andare incontro a una eccessiva caduta pressoria dopo la dose iniziale. In tali pazienti si raccomanda una dose iniziale uguale o inferiore a 5 mg e l'inizio della terapia deve avvenire sotto stretto controllo medico.

Un precedente trattamento con alte dosi di diuretici può dare luogo a ipovolemia e rischio di ipotensione quando si inizia la terapia con enalapril. In tali pazienti è raccomandata 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 DOC. Si devono monitorare la funzione renale e il potassio sierico.

La dose usuale di mantenimento è di 20 mg/die. La dose massima di mantenimento è di 40 mg/die.

#### *Insufficienza cardiaca/disfunzione ventricolare sinistra asintomatica*

Nella gestione dello scompenso cardiaco sintomatico, ENALAPRIL DOC viene utilizzato insieme a diuretici e, ove appropriato, a digitalici o betabloccanti. La dose iniziale di ENALAPRIL DOC in pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica o disfunzione ventricolare sinistra asintomatica è di 2,5 mg, e deve essere somministrata sotto stretta osservazione del medico per determinare l'effetto iniziale sulla pressione arteriosa. In assenza di ipotensione sintomatica successiva all'inizio della terapia con ENALAPRIL DOC per l'insufficienza cardiaca, o dopo un suo efficace trattamento, la

dose deve essere aumentata gradualmente, in base alla tollerabilità del paziente, fino alla dose usuale di mantenimento di 20 mg, somministrata in singola dose o suddivisa in due dosi. Questa titolazione della dose può essere eseguita 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 DOC suggerito in pazienti con insufficienza cardiaca/Disfunzione ventricolare sinistra asintomatica*

Settimana	Dose mg/die
1° settimana	<b>giorni 1-3:</b> 2,5 mg/die* in dose singola <b>giorni 4-7:</b> 5 mg/die divisi in 2 dosi
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 e in quelli con funzione renale compromessa devono essere seguite opportune precauzioni (vedere paragrafo 4.4).

La pressione arteriosa e la funzione renale devono essere monitorate strettamente sia prima che dopo l'inizio del trattamento con ENALAPRIL DOC (vedere paragrafo 4.4) poiché è stata riportata ipotensione e (più raramente) conseguente insufficienza renale. In pazienti trattati con diuretici, la dose deve essere ridotta se possibile prima di iniziare il trattamento con ENALAPRIL DOC. La comparsa di ipotensione a seguito della dose iniziale di ENALAPRIL DOC non implica che l'ipotensione si ripresenti nel corso della terapia cronica con ENALAPRIL DOC e non preclude l'uso continuato del farmaco. Devono essere monitorati anche il potassio sierico e la funzione renale.

#### *Dosaggio nell'insufficienza renale*

In generale, gli intervalli fra le somministrazioni di enalapril devono essere prolungati e/o la dose ridotta.

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

\*Vedere il paragrafo 4.4. L'enalaprilato è dializzabile. Il dosaggio durante i giorni in cui i pazienti non sono in dialisi deve essere aggiustato a seconda della risposta pressoria.

#### *Uso negli anziani*

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

#### *Popolazione pediatrica*

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

Per pazienti in grado di deglutire le compresse, la dose deve essere adattata 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 DOC viene somministrato una volta al giorno. La dose deve essere calibrata secondo i bisogni del paziente fino ad un massimo di 20 mg al giorno in pazienti da 20 a <50 kg e 40 mg in pazienti ≥50 kg (vedere paragrafo 4.4). ENALAPRIL DOC non è raccomandato in neonati e in pazienti pediatrici con velocità di filtrazione glomerulare <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> poiché non vi sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o a qualunque altro ACE-inibitore o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- 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 DOC con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan. ENALAPRIL DOC non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Ipotensione sintomatica

Raramente è stata riscontrata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata. In pazienti ipertesi in terapia con ENALAPRIL DOC, l'ipotensione sintomatica è più probabile che si verifichi se il paziente è ipovolemico, ad esempio coloro che sono trattati con diuretici, pazienti a dieta iposodica, pazienti emodializzati, pazienti affetti da diarrea o vomito (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). In pazienti con insufficienza cardiaca, con o senza insufficienza renale associata, è stata osservata ipotensione sintomatica. Ciò è più probabile che accada in quei pazienti con gradi più severi di insufficienza cardiaca, come rispecchiato dall'uso di alte dosi di diuretici dell'ansa, dall'iponatriemia o dalla 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 DOC e/o del diuretico viene aggiustata. Simili considerazioni possono essere applicate a pazienti con cardiopatia ischemica o con un'afezione cerebrovascolare, in cui un'eccessiva caduta pressoria potrebbe determinare infarto miocardico o un accidente cerebrovascolare.

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

Il trattamento con ENALAPRIL DOC può dar luogo, in alcuni pazienti affetti da insufficienza cardiaca con pressione arteriosa normale o bassa, a un ulteriore abbassamento pressorio. Tale effetto è previsto ed in genere non è necessario sospendere il trattamento. Se l'ipotensione diventa sintomatica, si rende necessaria una riduzione della dose e/o l'interruzione del diuretico e/o di ENALAPRIL DOC.

#### 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 e ostruzione emodinamica significativa.

#### Compromissione della funzionalità renale

In caso di compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina <80 ml/min) il dosaggio iniziale di enalapril deve essere calibrato alla clearance della creatinina del paziente (vedere paragrafo 4.2) e in seguito in funzione della risposta del paziente al trattamento. Il monitoraggio routinario del potassio e della creatinina fanno parte della normale gestione medica di questi pazienti. L'insufficienza renale è stata riportata in associazione con l'enalapril e si è verificata principalmente in pazienti con insufficienza cardiaca grave o patologia renale di base, inclusa la stenosi dell'arteria renale. Se riconosciuta precocemente e adeguatamente trattata, l'insufficienza renale associata alla terapia con enalapril è usualmente reversibile. Alcuni pazienti ipertesi senza alcuna apparente patologia renale preesistente hanno sviluppato aumenti dell'urea ematica e della creatinina quando l'enalapril è stato somministrato in concomitanza ad un diuretico. Possono essere richieste riduzioni del dosaggio di enalapril e/o interruzione del diuretico. Questa circostanza deve chiamare in causa la possibilità di una stenosi dell'arteria renale di base (vedere paragrafo 4.4 Ipertensione renovascolare).

#### Ipertensione 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 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 sorveglianza medica con basse dosi, attenta titolazione e monitoraggio della funzione renale.

#### Trapianto di rene

Non vi è esperienza clinica riguardante la somministrazione di ENALAPRIL DOC in pazienti con trapianto di rene recente. Il trattamento con ENALAPRIL DOC 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 e anemia. In 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 serie che in alcuni casi non hanno risposto alla terapia antibiotica intensiva. In caso di utilizzazione di enalapril in questi pazienti si consiglia il monitoraggio periodico dei leucociti e i pazienti devono essere istruiti a segnalare qualsiasi segno di infezione.

#### Ipersensibilità/ angioedema

Edema angioneurotico del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe è stato riportato in pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, incluso ENALAPRIL DOC. Questo può verificarsi in

qualsiasi momento durante il trattamento. In tali casi, ENALAPRIL DOC 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 cortisonici può non essere sufficiente.

Molto raramente, sono stati segnalati casi di decesso causati da angioedema associato con edema laringeo o edema della lingua. È probabile che si verifichi ostruzione delle vie respiratorie in pazienti in cui risultano coinvolte la lingua, la glottide o la laringe, soprattutto in caso di positività all'anamnesi per interventi chirurgici alle vie respiratorie. Qualora 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 sottocute (da 0,3 a 0,5 ml) e/o deve essere assicurato il mantenimento della pervietà delle vie aeree.

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

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

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

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

#### Reazioni anafilattoidi durante desensibilizzazione agli imenotteri

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

#### Reazioni anafilattoidi in corso di aferesi LDL

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

#### Pazienti in emodialisi

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

#### Ipoglicemia

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

#### Tosse

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

#### Chirurgia/Anestesia

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

#### Potassio sierico

Gli ACE-inibitori possono provocare iperkaliemia poiché inibiscono il rilascio di aldosterone. Tale effetto non è solitamente significativo nei pazienti con una funzione renale nella norma. Tuttavia, nei pazienti con una funzione renale compromessa e/o nei pazienti che assumono integratori di potassio (inclusi sostituti del sale), diuretici risparmiatori del potassio, trimetoprim o cotrimoxazolo, noto anche come trimetoprim/sulfametoxazolo, e soprattutto antagonisti dell'aldosterone o bloccanti del recettore dell'angiotensina, si può verificare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori del potassio e i bloccanti del recettore dell'angiotensina devono essere usati con cautela nei pazienti in terapia con ACE-inibitori e si devono contestualmente monitorare il potassio sierico e la funzione renale (vedere paragrafo 4.5).

Altri fattori di rischio per lo sviluppo di iperkaliemia comprendono insufficienza renale, peggioramento della funzionalità renale, età (> 70 anni), diabete mellito, eventi che sopraggiungono, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto e acidosi metabolica.

L'iperkaliemia può causare aritmie serie, talvolta fatali.

#### Litio

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

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

Ipotensione, sincope, ictus, iperkaliemia e variazioni nella funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) sono state segnalate in individui sensibili, specialmente in caso di associazione di medicinali che influenzano questo sistema (vedere paragrafo 4.5).

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. L'associazione con aliskiren è controindicata in pazienti con diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafo 4.3).

#### Lattosio

ENALAPRIL DOC compresse contiene lattosio e pertanto i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale. ENALAPRIL DOC compresse contiene meno di 200 mg di lattosio per compressa (ENALAPRIL DOC 5 mg e 20 mg contiene 100 mg e 90,0 mg di lattosio monoidrato, rispettivamente).

#### Sodio

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

#### 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 altre indicazioni. Sono disponibili dati limitati di farmacocinetica in bambini di età superiore a 2 mesi (vedere anche paragrafi 4.2, 5.1 e 5.2) ENALAPRIL DOC non è raccomandato nei bambini per indicazioni diverse dall'ipertensione.

ENALAPRIL DOC non è raccomandato nei neonati e nei pazienti pediatrici con velocità di filtrazione glomerulare <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> poiché non vi sono dati a tal riguardo (vedere paragrafo 4.2).

#### Gravidanza

La terapia con ACE inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza.

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

#### Differenze etniche

Come con altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, l'enalapril sembra essere meno efficace nell'abbassare la pressione sanguigna nella popolazione nera, piuttosto che nella popolazione non nera, probabilmente a causa di una alta prevalenza di bassi livelli di renina nella popolazione ipertesa nera.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### Medicinali che aumentano il rischio di angioedema

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

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

#### 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, 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).

Non co-somministrare aliskiren con ENALAPRIL DOC in pazienti con diabete o con compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio sostituiti del sale contenenti potassio

Sebbene il potassio sierico si mantenga generalmente nei limiti della norma, in alcuni pazienti trattati con ENALAPRIL DOC si può sviluppare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori del potassio (come spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituiti del sale contenenti potassio possono determinare aumenti significativi del potassio sierico. Occorre esercitare la debita cautela anche nel somministrare ENALAPRIL DOC in concomitanza con altri agenti che aumentano il potassio sierico, come trimetoprim e cotrimoxazolo (trimetoprim/sulfametoxazolo), in quanto è noto che trimetoprim agisce da diuretico risparmiatore del potassio come l'amiloride. L'associazione di ENALAPRIL DOC con i farmaci sopra citati non è pertanto raccomandata. Se è indicato l'uso concomitante, occorre esercitare la debita cautela e monitorare frequentemente il potassio sierico.

#### Ciclosporina

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

#### Eparina

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

#### Diuretici (tiazidici o diuretici di ansa)

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

#### Altri agenti antiipertensivi

L'uso concomitante di questi farmaci può aumentare l'effetto ipotensivo di enalapril. L'uso concomitante con nitroglicerina e altri nitrati o 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 e 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 medicinali anestetici, antidepressivi triciclici e antipsicotici con gli ACE-inibitori può risultare in un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.4).

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

I farmaci antiinfiammatori 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 volume depleti, compresi quelli in terapia diuretica). Pertanto, l'associazione deve essere somministrata con cautela in pazienti con compromissione della funzionalità renale. I pazienti devono essere idratati in modo adeguato e si deve prendere in considerazione il monitoraggio della funzionalità renale da effettuarsi dopo l'inizio della terapia concomitante e successivamente da effettuarsi 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 (aurotiomalato di sodio) con l'uso concomitante di ACE-inibitori, incluso l'enalapril.

#### Simpaticomimetici

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

#### Antidiabetici

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE-inibitori e medicinali 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 e in pazienti con danno 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

Sono stati effettuati studi d'interazione solo 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 ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio.

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore.

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

È noto che nella donna l'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3). Ci sono stati casi di oligoidramnios, che presumibilmente indica una diminuzione della funzionalità renale fetale e che può provocare contratture degli arti, deformazioni cranio-facciali e sviluppo di ipoplasia polmonare.

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto ACE inibitori devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Allattamento

Limitati dati di farmacocinetica dimostrano concentrazioni molto basse nel latte materno (vedere paragrafo 5.2). Sebbene queste concentrazioni sembrano essere clinicamente irrilevanti, l'uso di ENALAPRIL DOC in allattamento non è raccomandato per i neonati pretermine e nelle prime settimane dopo il parto, a causa del rischio ipotetico di effetti cardiovascolari e renali e perché non c'è abbastanza esperienza clinica.

Nei neonati più grandi, se ritenuto necessario per la madre, ENALAPRIL DOC può essere assunto durante l'allattamento, ma in questo caso il neonato deve essere seguito per la possibile comparsa di effetti avversi.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

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

### **4.8 Effetti indesiderati**

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

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune (≥1/10)</b>	<b>Comune (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Non comune (≥1/1.000, &lt;1/100)</b>	<b>Raro (≥1/10.000, &lt;1/1.000)</b>	<b>Molto raro (&lt;1/10.000)</b>	<b>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			Anemia (comprese anemia aplastica ed emolitica)	Neutropenia, diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito, trombocitopenia, agranulocitosi, depressione del midollo osseo, pancitopenia,		

				linfadenopatia, malattie autoimmuni		
<b>Patologie endocrine</b>						Sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH)
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>			Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4)			
<b>Patologie del sistema nervoso e disturbi psichiatrici</b>		Cefalea, depressione	Confusione, sonnolenza, insonnia, nervosismo, parestesia, vertigini	Sogni anomali, disturbi del sonno		
<b>Patologie dell'occhio</b>	Visione offuscata					
<b>Patologie cardiache e vascolari</b>	Capogiro	Ipotensione, (compresa ipotensione ortostatica), sincope, dolore toracico, disturbi del ritmo, angina pectoris, tachicardia	Ipotensione ortostatica, palpitazioni, infarto del miocardio o accidente cerebrovascolare*, possibilmente secondari ad ipotensione eccessiva in pazienti ad alto rischio (vedere il paragrafo 4.4)	Fenomeno di Raynaud		
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Tosse	Dispnea	Rinorrea, mal di gola e raucedine, broncospasmo/ asma	Infiltrati polmonari, rinite, alveolite allergica/ polmonite eosinofila		
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Nausea	Diarrea, dolore addominale, alterazione del gusto	Ileo, pancreatite, vomito, dispepsia, stipsi, anoressia, irritazioni gastriche, bocca secca, ulcera peptica	Stomatite/ ulcere aftose, glossite	Angioedema intestinale	
<b>Patologie epatobiliari</b>				Insufficienza epatica, epatite – epatocellulare o colestatica, epatite inclusa necrosi, colestasi (compreso l'ittero)		
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Eruzione cutanea, ipersensibilità/ edema	Diaforesi, prurito, orticaria, alopecia	Eritema multiforme, sindrome di Stevens-		È stato segnalato un complesso sintomatologico



		angioneurotico: sono stati segnalati edema angioneurotico del volto, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe (vedere paragrafo 4.4)		Johnson, dermatite esfoliativa, necrolisi epidermica tossica, pemfigo, eritroderma		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
<b>Patologie renali e urinarie</b>			Disfunzione renale, insufficienza renale, proteinuria	Oliguria		
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>			Impotenza	Ginecomastia		
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Astenia	Stanchezza	Crampi muscolari, vampate, tinnito, malessere, febbre			
<b>Esami diagnostici</b>		Iperkaliemia, aumenti della creatinina sierica	Aumenti della uremia, iponatriemia	Aumenti degli enzimi epatici, aumenti della bilirubinemia		

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

#### 4.9 Sovradosaggio

Sono disponibili dati limitati sul sovradosaggio nell'uomo. Le manifestazioni di sovradosaggio più importanti sono rappresentate da marcata ipotensione, che inizia circa sei ore dopo l'ingestione delle compresse, concomitante al blocco del sistema renina-angiotensina, e stupore. I sintomi associati 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 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 anti-shock. Se disponibile, si può prendere in considerazione un trattamento con infusione di angiotensina II e/o catecolamine. Se l'ingestione è recente, instaurare misure atte all'eliminazione dell'enalapril maleato (per es.: emesi, lavanda gastrica,

somministrazione di adsorbenti e solfato di sodio). L'enalaprilato può essere rimosso dal circolo generale mediante emodialisi (vedere paragrafo 4.4). Per la bradicardia refrattaria alla terapia è indicato il trattamento con pace-maker. Segni vitali, elettroliti sierici e concentrazioni della creatinina devono essere in monitoraggio continuo.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina, Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, non associati, codice ATC: C09A A02.

ENALAPRIL DOC (enalapril maleato) è il sale maleato dell'enalapril, un derivato di due aminoacidi, la L-alanina e la L-prolina. L'enzima di conversione dell'angiotensina (Angiotensin Converting Enzyme, ACE) è una peptididipeptidasi 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 DOC può bloccare anche la degradazione della bradichinina, un potente peptide vasodilatatore. Il ruolo esercitato da questa azione sugli effetti terapeutici di ENALAPRIL DOC deve tuttavia essere ancora chiarificato.

#### Meccanismo d'azione

Sebbene il meccanismo attraverso il quale ENALAPRIL DOC abbassa la pressione arteriosa sembra essere principalmente la soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, ENALAPRIL DOC è antipertensivo anche nei pazienti con ipertensione a bassa renina.

#### Effetti farmacodinamici

La somministrazione di ENALAPRIL DOC a pazienti ipertesi determina una riduzione della pressione arteriosa sia in posizione supina sia eretta, senza un significativo aumento della frequenza cardiaca. L'ipotesione 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 DOC non è stata associata con un aumento rapido della pressione arteriosa. L'inibizione efficace dell'attività dell'enzima di conversione usualmente inizia dalle 2 alle 4 ore dopo somministrazione orale di una singola dose di enalapril. L'inizio dell'attività 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, alla dose raccomandata 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 si è associata a una riduzione delle resistenze arteriose periferiche con aumento della portata cardiaca e nessuna o minima variazione della frequenza cardiaca. Dopo somministrazione di ENALAPRIL DOC vi è stato un aumento del flusso ematico renale; la velocità di filtrazione glomerulare è apparsa invariata. Non sono comparsi segni di ritenzione idrica o sodica. Tuttavia, in pazienti con bassa velocità di filtrazione glomerulare prima del trattamento, questa ha mostrato usualmente un incremento. In studi clinici a breve termine, in pazienti diabetici e non diabetici nefropatici, dopo la somministrazione di enalapril sono state osservate diminuzioni dell'albuminuria, dell'escrezione urinaria di IgG e della proteinuria totale.

Quando si somministra insieme a ENALAPRIL DOC un diuretico tiazidico, l'effetto sulla riduzione della pressione arteriosa è almeno additivo. ENALAPRIL DOC può ridurre o prevenire lo sviluppo di una ipopotassiemia tiazidica indotta.

In pazienti con insufficienza cardiaca in terapia con digitale e diuretici, il trattamento con ENALAPRIL DOC compresse o iniettabile è stato associato a diminuzione delle resistenze periferiche e della pressione arteriosa. La gittata cardiaca è aumentata, mentre è diminuita la frequenza cardiaca (di solito elevata in pazienti con insufficienza cardiaca). Anche la pressione capillare polmonare di incuneamento si è ridotta. La tolleranza allo sforzo e la gravità dello scompenso, misurati secondo i criteri della New York Heart Association, sono migliorati. Queste azioni si sono mantenute durante la terapia cronica. In pazienti con insufficienza cardiaca lieve o moderata l'enalapril ha rallentato la progressione della dilatazione/ingrandimento del cuore e dell'insufficienza cardiaca, come evidenziato dalla riduzione dei volumi sistolico e telediastolico del ventricolo sinistro e ha migliorato la frazione di eiezione.

#### 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 asintomatica (LVEF<35%). 4228 pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo (n=2117) o enalapril (n=2111). Nel gruppo placebo, hanno sviluppato insufficienza cardiaca o sono deceduti 818 pazienti (38,6%) rispetto a 630 nel gruppo enalapril (29,8%) (riduzione del rischio: 29%; IC 95%; 21 - 36%; p<0,001). 518 pazienti nel gruppo placebo (24,5%) e 434 nel gruppo enalapril (20,6%) sono deceduti o sono stati ospedalizzati per peggioramento o inizio di insufficienza cardiaca (riduzione del rischio 20%; IC 95%; 9 - 30%; p<0,001).

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%). 2569 pazienti in corso di trattamento convenzionale per insufficienza cardiaca sono stati assegnati a caso a ricevere o placebo (n=1284) o enalapril (n=1285). Vi sono stati 510 decessi nel gruppo placebo (39,7%) rispetto a 452 nel gruppo enalapril (35,2%) (riduzione del rischio, 16%; IC 95%; 5 - 26%; p=0,0036). Vi sono stati 461 decessi cardiovascolari nel gruppo placebo rispetto a 399 nel gruppo enalapril (riduzione del rischio 18%; IC 95%; 6 - 28%; p<0,002), dovuti

principalmente ad una diminuzione dei decessi dovuti a insufficienza cardiaca ingravescente (251 nel gruppo placebo rispetto a 209 nel gruppo enalapril; riduzione del rischio 22%; IC 95%; 6 - 35%). Un numero minore di pazienti sono deceduti o sono stati ospedalizzati per insufficienza cardiaca ingravescente (736 nel gruppo placebo e 613 nel gruppo enalapril; riduzione del rischio 26%; IC 95%; 18 - 34%;  $p < 0,0001$ ). Globalmente, nello studio SOLVD, in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, ENALAPRIL DOC 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%;  $p < 0,001$ ).

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.

#### Popolazione pediatrica

Vi è esperienza d'uso limitata in pazienti pediatrici ipertesi di età superiore a 6 anni. In uno studio clinico su 110 pazienti pediatrici ipertesi da 6 a 16 anni con peso corporeo  $\geq 20$  kg ed un tasso di filtrazione glomerulare  $>30$  ml/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  $\geq 50$  kg sono stati somministrati 1,25, 5 o 40 mg di enalapril/die. La somministrazione di enalapril una volta al giorno ha abbassato la pressione arteriosa minima secondo una funzione dose-dipendente. L'efficacia antiipertensiva dose-dipendente di enalapril è risultata essere costante per tutti i sottogruppi (età, stadio di Tanner, sesso, razza). Le dosi più basse studiate, 0,625 mg e 1,25 mg, corrispondenti a una media di 0,02 mg/kg in monosomministrazione giornaliera, non hanno tuttavia apparentemente mostrato una risposta antiipertensiva costante. La massima dose studiata è stata 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 da enalapril compresse è approssimativamente del 60%. L'assorbimento di ENALAPRIL DOC per via orale non è influenzato dalla presenza di alimenti a livello del tratto gastrointestinale. Dopo l'assorbimento l'ENALAPRIL DOC per via orale viene rapidamente e in larga misura idrolizzato a enalaprilato, un potente inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Il picco di concentrazione sierica di enalaprilato si verifica circa 4 ore dopo una dose orale di enalapril. L'emivita effettiva di accumulo di enalaprilato, dopo 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 a enalaprilato, non ci sono evidenze di un metabolismo significativo di enalapril.

### Eliminazione

L'enalaprilato viene eliminato essenzialmente per via renale. I principali composti nelle urine sono l'enalaprilato, che rappresenta circa il 40% della dose, e l'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 di due volte maggiore rispetto a pazienti con funzionalità renale normale dopo somministrazione di 5 mg una volta al giorno. In pazienti con danno renale grave (clearance della creatinina  $\leq$  30 ml/min), l'AUC è aumentata approssimativamente di otto volte. L'emivita effettiva di enalaprilato dopo dosi multiple di enalapril maleato risulta prolungata a questo stadio dell'insufficienza renale e il tempo necessario a raggiungere lo stadio stazionario è maggiore (vedere paragrafo 4.2). L'enalaprilato può essere rimosso dalla circolazione generale attraverso emodialisi. La clearance della dialisi è di 62 ml/min.

#### Bambini e adolescenti

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

#### Allattamento

Dopo una singola dose orale di 20 mg in 5 donne nel postpartum, il valore medio del picco di enalapril nel latte era 1,7  $\mu$ g/L (intervallo da 0,54 a 5,9  $\mu$ g/L) dopo 4-6 ore dalla dose. Il valore medio del picco di enalaprilato era 1,7  $\mu$ g/L (intervallo 1,2 a 2,3  $\mu$ g/L); i picchi si verificavano in momenti diversi nel periodo di 24 ore. Usando i dati del livello di picco nel latte la massima quantità ingerita stimata da un neonato allattato esclusivamente al seno sarebbe circa 0,16% della dose materna aggiustata per il peso. Una donna che aveva preso una dose orale di 10 mg al giorno di enalapril per 11 mesi aveva livelli di picco di enalapril nel latte di 2  $\mu$ g/L 4 ore dopo la dose e livelli di picco di enalaprilato di 0,75  $\mu$ g/L circa 9 ore dopo la dose. La quantità totale di enalapril ed enalaprilato dosata nel latte durante il periodo di 24 ore era 1,44  $\mu$ g/L e 0,63  $\mu$ g/L rispettivamente. I livelli di enalaprilato nel latte erano irrilevabili (<0,2  $\mu$ g/L) 4 ore dopo una singola dose di enalapril 5 mg in una madre e 10 mg in due madri; i livelli di enalapril non erano determinati.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Studi di tossicità riproduttiva suggeriscono che l'enalapril non ha effetti sulla fertilità e sulla performance riproduttiva nel ratto e non è teratogeno. In uno studio in cui il farmaco è stato somministrato a ratti femmina prima dell'accoppiamento fino alla gestazione, si è verificato un aumento nel tasso di decessi nella prole durante l'allattamento. È stato dimostrato che il composto attraversa la barriera placentare ed è escreto nel latte materno. Gli inibitori degli enzimi convertitori dell'angiotensina, come classe, hanno mostrato di essere fetotossici (provocando danni e/o morte del feto) se somministrati durante il secondo o il terzo trimestre.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Silice colloidale anidra,  
Magnesio stearato,  
Sodio idrossido,  
Povidone,  
Talco,  
Crospovidone,  
Cellulosa microcristallina,  
Lattosio monoidrato.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.  
Conservare nella confezione originale.

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

Le compresse sono confezionate in blister (Alu/OPA-Alu-PVC).  
Confezioni di ENALAPRIL DOC 5 mg compresse: 28, 30, 50 o 100 compresse.  
Confezioni di ENALAPRIL DOC 20 mg compresse: 7, 14, 28, 30, 50 o 100 compresse.  
Tuttavia, è possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

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

DOC Generici S.r.l.  
Via Turati 40,  
20121 Milano,  
Italia

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

5 mg compresse - blister 28 compresse - AIC n. 034749097  
5 mg compresse - blister 30 compresse - AIC n. 034749109  
5 mg compresse - blister 50 compresse - AIC n. 034749111  
5 mg compresse - blister 100 compresse - AIC n. 034749123  
5 mg compresse - contenitore in vetro 28 compresse - AIC n. 034749135  
5 mg compresse - contenitore in vetro 30 compresse - AIC n. 034749147  
5 mg compresse - contenitore in vetro 50 compresse - AIC n. 034749150  
5 mg compresse - contenitore in vetro 100 compresse - AIC n. 034749162  
20 mg compresse - blister 7 compresse - AIC n. 034749349  
20 mg compresse - blister 14 compresse - AIC n. 034749337  
20 mg compresse - blister 28 compresse - AIC n. 034749251  
20 mg compresse - blister 30 compresse - AIC n. 034749263  
20 mg compresse - blister 50 compresse - AIC n. 034749275  
20 mg compresse - blister 100 compresse - AIC n. 034749287  
20 mg compresse - contenitore in vetro 28 compresse - AIC n. 034749299  
20 mg compresse - contenitore in vetro 30 compresse - AIC n. 034749301  
20 mg compresse - contenitore in vetro 50 compresse - AIC n. 034749313  
20 mg compresse - contenitore in vetro 100 compresse - AIC n. 034749325

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

Data della prima autorizzazione: Marzo 2006.  
Data del rinnovo più recente: Novembre 2008.

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

Marzo 2019