

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

NB:

QUESTO SPC È QUELLO PRECEDENTEMENTE ANNESSO ALLA DECISIONE DELLA COMMISSIONE RIGUARDO QUESTO DEFERIMENTO PER ARBITRATO. IL TESTO ERA QUELLO VALIDO ALL'EPOCA.

ESSO NON È SUCCESSIVAMENTE MANTENUTO O AGGIORNATO DA PARTE DELL'EMEA, E POTREBBE PERCIÒ NON RAPPRESENTARE IL TESTO ATTUALE.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

< Renitec e nomi associati (vedere Appendice I)>, <dosaggio> compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene <dosaggio> mg di enalapril maleato
[da implementare localmente]

Per gli eccipienti, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

(vedere 5.1 Proprietà farmacodinamiche)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Gli alimenti non interferiscono con l'assorbimento di < Renitec > compresse.

Il dosaggio deve essere individualizzato a seconda del profilo del paziente (vedere 4.4 Avvertenze speciali ed opportune precauzioni per l'uso) e della risposta pressoria.

Ipertensione

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

Un precedente trattamento con alte dosi di diuretici può dare luogo a volume-deplezione e rischio di ipotensione quando si inizia la terapia con < Renitec >. 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 < Renitec >. Si devono monitorare la funzione renale ed il potassio sierico.

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

Insufficienza cardiaca/disfunzione ventricolare sinistra asintomatica

Nella gestione dello scompenso cardiaco sintomatico, < Renitec > viene utilizzato insieme a diuretici e, ove appropriato, a digitalici o betabloccanti. La dose iniziale di < Renitec > 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 < Renitec > per l'insufficienza cardiaca, o dopo un suo efficace trattamento, la dose deve essere aumentata gradualmente, in base alla tollerabilità del paziente, fino alla dose usuale di mantenimento di 20 mg, somministrata in singola dose o suddivisa in 2 dosi. Questa titolazione della dose può essere eseguita in un periodo di 2-4 settimane. La dose massima è di 40 mg somministrata in due dosi separate.

Titolazione del Dosaggio di < Renitec > suggerita
in Pazienti con Insufficienza Cardiaca/Disfunzione Ventricolare Sinistra Asintomatica

Settimana	Dosaggio mg/die
1° settimana	giorni 1-3: 2,5 mg/die* in dose singola giorni 4 –7: 5 mg/die divisi in 2 dosi
2° settimana	10 mg/die in dose singola o divisi in 2 dosi
3° o 4° settimana	20 mg/die in dose singola o divisi in 2 dosi

* Nei pazienti in trattamento con diuretici ed in quelli con funzione renale compromessa devono essere seguite opportune precauzioni (vedere 4.4 Speciali avvertenze ed opportune precauzioni di impiego).

La pressione arteriosa e la funzione renale debbono essere monitorizzate strettamente sia prima che dopo l'inizio del trattamento con < Renitec > (vedere 4.4 Speciali avvertenze ed opportune precauzioni di impiego) poiché è stata riportata ipotensione e (più raramente) conseguente insufficienza renale. Nei pazienti trattati con diuretici, il dosaggio deve essere ridotto se possibile prima di iniziare il trattamento con < Renitec >. La comparsa di ipotensione a seguito della dose iniziale di < Renitec > non implica che l'ipotensione si ripresenti nel corso della terapia cronica con < Renitec > e non preclude l'uso continuato del farmaco. Devono essere monitorizzati anche il potassio sierico e la funzione renale.

Dosaggio nell'insufficienza renale

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

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

* Vedere 4.4 Speciali avvertenze ed opportune precauzioni di impiego - Pazienti in emodialisi

** 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

Il dosaggio deve essere in linea con la funzione renale del paziente anziano (vedere 4.4 Speciali avvertenze ed opportune precauzioni di impiego – Compromissione della funzione renale).

Uso Pediatrico

L'esperienza di utilizzazione di < Renitec > nelle sperimentazioni cliniche su pazienti pediatrici ipertesi è limitata (vedere 4.4 Speciali avvertenze ed opportune precauzioni di impiego, 5.1 Proprietà farmacodinamiche e 5.2 Proprietà farmacocinetiche).

Per i pazienti in grado di deglutire le compresse, il dosaggio deve essere individualizzato a seconda del profilo del paziente e della risposta pressoria. La dose iniziale raccomandata è di 2,5 mg in pazienti da 20 a <50 kg e di 5 mg in pazienti ≥ 50 kg. < Renitec > viene somministrato una volta al giorno. Il dosaggio deve essere calibrato secondo i bisogni del paziente fino ad un massimo di 20 mg al giorno in pazienti da 20 a <50 kg e 40 mg in pazienti ≥ 50 kg. (vedere 4.4 Speciali avvertenze ed opportune precauzioni di impiego.)

< Renitec > non è raccomandato in neonati ed in pazienti pediatrici con velocità di filtrazione glomerulare <30 ml/min/1,73 m² poichè non vi sono dati disponibili.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ad enalapril, ad uno qualsiasi degli eccipienti od ad altri ACE-inibitori
- Storia di angioedema associato alla terapia con ACE-inibitori
- Angioedema ereditario o idiopatico
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere 4.6 Gravidanza e Allattamento).

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Ipotensione sintomatica

Raramente è stata riscontrata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata. Nei pazienti ipertesi in terapia con < < Renitec > >, l'ipotensione è più probabile che si verifichi se il paziente è volume depleto, ad esempio coloro che sono trattati con diuretici, pazienti a dieta iposodica, pazienti emodializzati, pazienti affetti da diarrea o vomito (vedere 4.5 Interazioni con altri prodotti medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere e 4.8 Effetti indesiderati). In pazienti con insufficienza cardiaca, con o senza insufficienza renale associata, è stata osservata ipotensione sintomatica. Ciò è più probabile che accada in quei pazienti con gradi più severi di insufficienza cardiaca, come rispecchiato dall'uso di alte dosi di diuretici dell'ansa, dall'iponatremia o dalla compromissione renale funzionale. In questi pazienti, la terapia deve essere iniziata sotto controllo medico ed i pazienti debbono essere seguiti attentamente ogni volta che la dose di < Renitec > e/o del diuretico viene aggiustata.

Simili considerazioni possono essere applicate a pazienti con cardiopatia ischemica o con un'affezione cerebrovascolare, in cui un'eccessiva caduta pressoria potrebbe determinare infarto miocardico o un accidente cerebrovascolare.

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

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

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 deve essere evitato in caso di shock cardiogeno ed ostruzione emodinamica significativa.

Compromissione della funzione renale

In caso di compromissione della funzione renale (clearance della creatinina <80 ml/min) il dosaggio iniziale di enalapril deve essere calibrato alla clearance della creatinina del paziente (vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione) ed in seguito in funzione della risposta del paziente al trattamento. Il monitoraggio routinario del potassio e della creatinina fanno parte della normale gestione medica di questi pazienti.

L'insufficienza renale è stata riportata in associazione con l'enalapril e si è verificata principalmente in pazienti con insufficienza cardiaca grave e patologia renale di base, inclusa la stenosi dell'arteria renale. Se riconosciuta precocemente ed adeguatamente trattata, l'insufficienza renale associata alla terapia con enalapril è 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 può chiamare in causa la possibilità di una stenosi dell'arteria renale di base (vedere 4.4 Speciali avvertenze ed opportune precauzioni di impiego, 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 ed insufficienza renale. La perdita di funzione renale può avere luogo anche solo con lievi alterazioni della creatinina sierica. In questi pazienti la terapia deve essere iniziata sotto la stessa sorveglianza medica con basse dosi, attenta titolazione e monitoraggio della funzione renale.

Trapianto di Rene

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

Insufficienza epatica

Raramente gli ACE-inibitori sono stati associati con una sindrome che inizia con ittero colestatico 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 funzione 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 funzione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni serie che in alcuni casi non hanno risposto alla terapia antibiotica intensiva. In caso di utilizzazione di enalapril in questi pazienti si consiglia il monitoraggio periodico dei leucociti ed i pazienti devono essere istruiti a riportare qualsiasi segno di infezione.

Ipersensibilità/edema angioneurotico

Edema angioneurotico del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe è stato riportato in pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, incluso < < Renitec > >. Questo può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. In tali casi, < Renitec > deve essere prontamente sospeso e si deve istituire un appropriato monitoraggio per assicurarsi della completa regressione dei sintomi prima di dimettere il paziente. Nei casi di edema limitato al viso e alle labbra, la condizione generalmente si è risolta senza trattamento, sebbene gli antiistaminici siano stati utili nell'alleviare i sintomi.

L'edema angioneurotico associato ad edema della laringe può essere fatale. 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 riportato che pazienti di razza nera che ricevono ACE-inibitori, rispetto a quelli non di razza nera, 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 4.3 Controindicazioni).

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 riportate 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.

Pazienti diabetici

Nei pazienti diabetici trattati con antidiabetici orali o insulina, il controllo della glicemia deve essere monitorato strettamente durante il primo mese di trattamento con un ACE-inibitore (vedere 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione, Antidiabetici.)

Tosse

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

Chirurgia/Anestesia

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

Iperkalemia

In alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso enalapril, sono stati osservati aumenti del potassio sierico. I pazienti a rischio di sviluppare iperkaliemia comprendono quelli con insufficienza renale, diabete mellito o quelli che utilizzano in concomitanza diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio; od i pazienti che assumono altri farmaci associati con aumenti di potassio sierico (per es., eparina). Se si ritiene adeguato l'uso concomitante dei farmaci suddetti, si raccomanda il monitoraggio regolare del potassio sierico.

Litio

Generalmente l'associazione di litio ed enalapril non è raccomandata (vedere 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione).

Lattosio

< Renitec > contiene meno di 200 mg di lattosio per compressa.

Uso pediatrico

Vi è esperienza limitata in termini di efficacia e sicurezza nei bambini ipertesi di età superiore ai 6 anni, ma non vi è alcuna esperienza per le altre indicazioni. Sono disponibili dati limitati di farmacocinetica nei bambini al di sopra dei 2 mesi. (vedere anche 4.2 Posologia e modo di

somministrazione, 5.1 proprietà farmacodinamiche e 5.1 proprietà farmacocinetiche.) < Renitec > non è raccomandato nei bambini per indicazioni diverse dall'ipertensione.

< Renitec > non è raccomandato nei neonati e nei pazienti pediatrici con velocità di filtrazione glomerulare <30 ml/min/1,73m² poiché non vi sono dati al riguardo. (vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione.)

Gravidanza e allattamento

Enalapril non deve essere usato durante il primo trimestre di gravidanza. < Renitec > è controindicato nel secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere 4.3 Controindicazioni). Quando viene accerata la gravidanza, il trattamento con enalapril deve essere interrotto il più presto possibile (vedere 4.6 Gravidanza e allattamento).

L'uso di enalapril non è raccomandato durante l'allattamento.

Differenze etniche

Come con altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, l'enalapril sembra essere meno efficace nel diminuire la pressione arteriosa nei neri che nei non-neri, possibilmente a causa di una maggiore prevalenza di una condizione di bassa renina nella popolazione nera ipertesa.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Diuretici risparmiatori di potassio ed integratori di potassio

Gli ACE-inibitori riducono la perdita di potassio indotta dai diuretici. I diuretici risparmiatori di potassio (per es., spironolattone triamterene ed 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 ipokalemia, essi devono essere utilizzati con cautela e con un monitoraggio frequente del potassio sierico (vedere 4.4 Avvertenze speciali ed opportune precauzioni di impiego).

Diuretici (tiazidici o diuretici di ansa)

Il precedente trattamento con alti dosaggi di diuretici può dare luogo a deplezione della volemia ed a rischio di ipotensione quando si inizia la terapia con enalapril (vedere 4.4 Avvertenze speciali ed opportune precauzioni di impiego). 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 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 4.4 Avvertenze speciali ed opportune precauzioni di impiego).

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 4.4 Avvertenze speciali ed opportune precauzioni di impiego).

Farmaci antiinfiammatori non-steroidi (FANS)

La somministrazione cronica di FANS può ridurre l'effetto antiipertensivo dell'ACE-inibitore.

FANS ed ACE-inibitori hanno un effetto additivo sull'aumento del potassio sierico e possono dare luogo a deterioramento della funzione renale. Tale effetto è usualmente reversibile. Raramente può verificarsi insufficienza renale acuta, specialmente in pazienti con compromissione della funzione renale come gli anziani e i disidratati.

Simpaticomimetici

I simpaticomimetici possono ridurre gli effetti antiipertensivi 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 funzione renale.

Alcol

L'alcol 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.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Enalapril non deve essere utilizzato durante il primo trimestre di gravidanza. Se si intende avere una gravidanza o in caso di gravidanza accertata il passaggio ad un farmaco alternativo deve essere intrapreso il più presto possibile. Non sono stati condotti studi clinici controllati con ACE inibitori nell'uomo, ma un numero limitato di casi esposti nel corso del primo trimestre non sono sembrati manifestare malformazioni come la fetotossicità nell'uomo descritta di seguito.

Enalapril è controindicato nel secondo e terzo mese di gravidanza.

L'esposizione prolungata all'enalapril durante il secondo e terzo trimestre 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 anche 5.3 Dati preclinici di sicurezza.)

In caso di esposizione all'enalapril dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzione renale e del cranio.

I bambini le cui madri hanno assunto < < Renitec > >, devono essere strettamente monitorati per ipotensione, oliguria e iperkaliemia. L'enalapril, che attraversa la placenta, è stato rimosso con qualche beneficio clinico dalla circolazione neonatale attraverso dialisi peritoneale, e può essere in teoria rimosso tramite trasfusione a scambio ionico.

Allattamento

Enalapril e l'enalaprilato sono escreti nel latte umano, ma il loro effetto sul bambino allattato non è stato determinato. Di conseguenza, l'uso di enalapril non è raccomandato durante l'allattamento.

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 capogiro e faticabilità.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati segnalati per l'enalapril comprendono:

Sangue e sistema linfatico:

Non comuni: anemia (comprese anemia aplastica ed emolitica)

Rari: neutropenia, diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito, trombocitopenia, agranulocitosi, depressione midollare, pancitopenia, linfadenopatia, malattie autoimmuni

Metabolismo e nutrizione

Non comuni: ipoglicemia (vedere 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego, pazienti diabetici)

Disturbi psichiatrici e del sistema nervoso:

Comuni: cefalea, depressione

Non comuni: confusione mentale, sonnolenza, insonnia, nervosismo, parestesie, vertigini

Rari: alterazioni dell'attività onirica, disturbi del sonno

Disturbi oculari:

Molto comuni: visione offuscata

Disturbi cardiaci e del sistema vascolare:

Molto comuni: capogiro

Comuni: ipotensione (inclusa l'ipotensione ortostatica), sincope, infarto del miocardio o accidente cerebrovascolare, possibilmente secondario ad ipotensione eccessiva in pazienti ad alto rischio (vedere 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego), dolore toracico, disritmie, angina pectoris, tachicardia

Non comuni: ipotensione ortostatica, palpitazioni

Rari: fenomeno di Raynaud

Disturbi respiratori, del torace e del mediastino:

Molto comuni: tosse

Comuni: dispnea

Non comuni: rinorrea, laringodinia e raucedine, broncospasmo/asma

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

Apparato gastrointestinale:

Molto comuni: nausea

Comuni: diarrea, dolore addominale, disgeusia

Non comuni: ileo, pancreatite, vomito, dispepsia, stipsi, anoressia, irritazioni gastriche, secchezza delle fauci, ulcera peptica

Rari: stomatite/ulcere aftose, glossite

Sistema epatobiliare:

Rari: insufficienza epatica, epatite – epatocellulare o colostatica, epatite inclusa necrosi, colestasi (compreso l'ittero)

Cute e annessi:

Comuni: rash, ipersensibilità/edema angioneurotico: sono stati segnalati edema angioneurotico del volto, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o del laringe (vedere 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego)

Non comuni: diaforesi, prurito, orticaria, alopecia

Rari: eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa, necrolisi epidermica tossica, pemfigo, eritroderma

È stato riportato 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 rash, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche.

Sistema urinario:

Non comuni: disfunzione renale, insufficienza renale, proteinuria

Rari: oliguria

Disturbi del sistema riproduttivo e della mammella:

Non comuni: impotenza

Rari: ginecomastia

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione

Molto comuni: astenia

Comuni: faticabilità

Non comuni: crampi muscolari, vampate, tinnito, malessere, febbre

Ricerche:

Comuni: iperkalemia, aumenti della creatinina sierica

Non comuni: aumenti della uremia, iponatremia

Rari: aumenti degli enzimi epatici, aumenti della bilirubinemia

4.9 Sovradosaggio

Sono disponibili dati limitati sul sovradosaggio nell'uomo. Le manifestazioni più importanti sono rappresentate da marcata ipotensione, che inizia circa sei ore dopo l'ingestione delle compresse, concomitante al blocco del sistema renina-angiotensina, e stupore. I sintomi associati con il sovradosaggio di ACE inibitori possono includere shock circolatorio, disturbi elettrolitici, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiro, ansia e tosse. Dopo ingestione di 300 mg e 440 mg di enalapril sono stati 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 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 solfato di sodio). L'enalaprilato può essere rimosso dal circolo generale mediante emodialisi (vedere 4.4 Avvertenze speciali ed opportune precauzioni di impiego, Pazienti in emodialisi). Per la bradicardia refrattaria alla terapia è indicato il trattamento con pace-maker. Segni vitali, elettroliti sierici e concentrazioni della creatinina devono essere in monitoraggio continuo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina

Codice ATC: C09A A02

< Renitec > (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 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 < Renitec > può bloccare anche la degradazione della bradichinina, un potente peptide vasodilatatore. Il ruolo esercitato da questa azione sugli effetti terapeutici di < Renitec > deve tuttavia essere ancora chiarificato.

Il meccanismo attraverso il quale < Renitec > abbassa la pressione arteriosa sembra essere principalmente la soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. D'altra parte < Renitec > è efficace anche nei pazienti con ipertensione a bassa renina.

La somministrazione di < Renitec > a pazienti ipertesi determina una riduzione della pressione arteriosa sia in clino che in ortostatismo, senza un significativo aumento della frequenza cardiaca.

L'ipotensione posturale sintomatica è infrequente. In alcuni pazienti per ottenere una riduzione ottimale della pressione arteriosa possono essere necessarie diverse settimane di terapia. Una brusca interruzione della terapia con < Renitec > non è stata associata con un aumento rapido della pressione arteriosa.

L'inibizione efficace dell'attività dell'enzima di conversione usualmente inizia dalle 2 alle 4 ore dopo somministrazione orale di una singola dose di enalapril. L'inizio dell'attività antiipertensiva si osserva di solito dopo un'ora e la massima attività viene raggiunta entro 4 - 6 ore dalla somministrazione. La durata dell'effetto è dose relata. Tuttavia, al dosaggio raccomandato gli effetti emodinamici ed antiipertensivi mostrano di continuare per almeno 24 ore.

In studi emodinamici compiuti su pazienti con ipertensione essenziale, la riduzione della pressione arteriosa si è associata ad una riduzione delle resistenze arteriose periferiche con aumento della portata cardiaca e nessuna o minima variazione della frequenza cardiaca. Dopo somministrazione di < Renitec > 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 somministri insieme ad < Renitec > un diuretico tiazidico, l'effetto sulla riduzione della pressione arteriosa è almeno additivo. < Renitec > può ridurre o prevenire lo sviluppo di una ipopotassemia tiazide indotta.

In pazienti con insufficienza cardiaca in terapia con digitale e diuretici, il trattamento con < Renitec > 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.

Uno studio, multicentrico, randomizzato, in doppio-cieco, controllato con placebo (Studio di prevenzione SOLVD) ha esaminato una popolazione con disfunzione ventricolare sinistra (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 ad 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, < Renitec > 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 %; $p < 0,001$).

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 con peso corporeo ≥ 20 kg ed un tasso di filtrazione glomerulare > 30 ml/min/1,73 m², ai pazienti con peso corporeo < 50 kg sono stati somministrati 0,625, 2,5 o 20 mg di enalapril/die ed ai pazienti con peso corporeo ≥ 50 kg sono stati somministrati 1,25, 5 o 40 mg di enalapril/die. La somministrazione di enalapril una volta al giorno ha abbassato la misura del valore di valle della pressione arteriosa secondo una funzione dose-dipendente. L'efficacia antiipertensiva dose-dipendente di enalapril è risultata essere costante per tutti i sottogruppi (età, stadio di Tanner, sesso, razza). Le dosi più basse studiate, 0,625 mg e 1,25 mg, corrispondenti ad una media di 0,02 mg/kg in monosomministrazione giornaliera, non hanno tuttavia apparentemente mostrato una risposta antiipertensiva costante. Il maggior dosaggio studiato è stato 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

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 < Renitec > compresse è approssimativamente del 60 %. L'assorbimento di < Renitec > 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 < Renitec > compresse. L'emivita effettiva di accumulo di enalaprilato, dopo multiple dosi 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. 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 %.

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

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

Compromissione della funzione renale

L'esposizione ad enalapril ed enalaprilat 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 enalaprilat allo stadio stazionario è risultata di due volte maggiore rispetto a pazienti con funzione renale normale dopo somministrazione di 5 mg una volta al giorno. L'emivita effettiva di enalaprilat dopo dosi multiple di enalapril maleato risulta prolungata a questo stadio dell'insufficienza renale ed il tempo necessario a raggiungere lo stadio stazionario è maggiore. (vedere 4.2 Posologia e modo di somministrazione). L'enalaprilato può essere rimosso dalla circolazione generale attraverso emodialisi. La clearance della dialisi è di 62ml/min.

Bambini e adolescenti

Uno studio di farmacocinetica a dose multipla è stato condotto su pazienti pediatriche ipertesi di sesso maschile e femminile da 2 mesi a ≤ 16 anni dopo somministrazione orale giornaliera di enalapril maleato da 0,07 a 0,14 mg/kg. Non vi sono state importanti differenze nella farmacocinetica di enalaprilato nei bambini rispetto a quanto osservato in dati storici sugli adulti. I dati indicano un aumento dell'AUC (normalizzata al dosaggio 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 enalaprilat è risultata di 14 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici di sicurezza non mettono in rilievo rischi speciali per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, 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. E' 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

[Da implementare localmente]

6.2 Incompatibilità

[Da implementare localmente]

6.3 Periodo di validità

[Da implementare localmente]

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

[Da implementare localmente]

6.5 Natura e contenuto del contenitore

[Da implementare localmente]

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione <e per lo smaltimento>

[Da implementare localmente]

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Appendice I – da implementare localmente]

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO