

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Enalapril Terapia 5 mg comprimate
Enalapril Terapia 10 mg comprimate
Enalapril Terapia 20 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Enalapril Terapia 5 mg
Fiecare comprimat conține maleat de enalapril 5 mg.
Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 67,865 mg.

Enalapril Terapia 10 mg
Fiecare comprimat conține maleat de enalapril 10 mg.
Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 135,73 mg.

Enalapril Terapia 20 mg
Fiecare comprimat conține maleat de enalapril 20 mg.
Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 271,46 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Enalapril Terapia 5 mg
Comprimate rotunde, de culoare albă sau aproape albă, cu diametrul de 6 mm.

Enalapril Terapia 10 mg comprimate
Comprimate rotunde, de culoare albă sau aproape albă, cu suprafețe biconvexe, cu aspect uniform, structură compactă și omogenă, margini intacte, cu diametrul de 7 mm, ștanțate cu 10 pe una din fețe

Enalapril Terapia 20 mg comprimate
Comprimate rotunde, de culoare albă sau aproape albă, cu suprafețe biconvexe, cu aspect uniform, structură compactă și omogenă, margini intacte, cu diametrul de 9 mm, ștanțate cu 20 pe una din fețe

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale.

Tratamentul insuficienței cardiace simptomatice.

Profilaxia insuficienței cardiace simptomatice la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă asimptomatică (fracția de ejeție $\leq 35\%$).

(Vezi pct. 5.1.)

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Absorbția comprimatelor de Enalapril Terapie nu este afectată de alimente.

Doza trebuie individualizată în funcție de starea clinică a pacientului (vezi pct. 4.4) și de răspunsul tensiunii arteriale.

Copii și adolescenți

Experiența din studiile clinice este limitată în ceea ce privește utilizarea Enalapril Terapie la copii și adolescenți cu hipertensiune arterială (vezi pct. 4.4, 5.1 și 5.2).

Hipertensiune arterială

Doza inițială este 5 mg până la maxim 20 mg, în funcție de gradul hipertensiunii arteriale și de starea clinică a pacientului (vezi mai jos). Enalapril Terapie se administrează zilnic, în priză unică. În hipertensiune arterială ușoară, doza inițială recomandată este 5-10 mg. Pacienții cu sistemul renin-angiotensină-aldosteron puternic activat (de exemplu, hipertensiune arterială renovasculară, depleție de sare și/sau volemică, decompensare cardiacă sau hipertensiune arterială severă) pot prezenta scăderea marcată a tensiunii arteriale după administrarea dozei inițiale. La acești pacienți se recomandă o doză inițială maximă de 5 mg, iar tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală.

Tratamentul anterior cu doze mari de diuretice poate determina depleție volemică și creșterea riscului de producere a hipotensiunii arteriale la inițierea tratamentului cu enalapril. La acești pacienți se recomandă administrarea unei doze inițiale maxime de 5 mg. Dacă este posibil, tratamentul cu diuretice trebuie întrerupt cu 2 până la 3 zile înaintea inițierii tratamentului cu Enalapril Terapie. Funcția renală și potasemia trebuie monitorizate.

Doza uzuală de întreținere este 20 mg pe zi. Doza maximă de întreținere este 40 mg pe zi.

Insuficiență cardiacă/Disfuncție ventriculară stângă asimptomatică

În tratamentul insuficienței cardiace simptomatice, Enalapril Terapie se utilizează în asocieră cu diuretice și, atunci când este indicat, cu digitalice sau beta-blocante. La pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică sau disfuncție ventriculară stângă asimptomatică doza inițială de Enalapril Terapie este 2,5 mg și trebuie administrată sub supraveghere medicală atentă, pentru a observa răspunsul la tratament al tensiunii arteriale. În absența sau după tratamentul eficace al hipotensiunii arteriale simptomatice determinate de inițierea tratamentului cu Enalapril Terapie pentru insuficiență cardiacă, doza trebuie crescută treptat până la doza de întreținere uzuală de 20 mg, administrată în doză unică sau divizată în 2 prize, în funcție de tolerabilitatea pacientului. Se recomandă creșterea treptată a dozei într-o perioadă de 2 până la 4 săptămâni. Doza zilnică maximă este de 40 mg, divizată în 2 prize.

Tabelul 1: Recomandări referitoare la creșterea treptată a dozei de Enalapril Terapie la pacienții cu insuficiență cardiacă/disfuncție ventriculară stângă asimptomatică

Săptămâna	Doza (mg/zi)
Săptămâna 1	Zilele 1 - 3: 2,5 mg pe zi* în doză unică Zilele 4 - 7: 5 mg pe zi divizată în 2 prize
Săptămâna 2	10 mg pe zi în doză unică sau divizată în 2 prize
Săptămânile 3 și 4	20 mg pe zi în doză unică sau divizată în 2 prize

* Sunt necesare precauții speciale la pacienții cu insuficiență renală sau la cei care utilizează diuretice (vezi pct. 4.4).

Tensiunea arterială și funcția renală trebuie monitorizate atent, atât înainte cât și după inițierea tratamentului cu Enalapril Terapia (vezi pct. 4.4), deoarece s-au raportat hipotensiune arterială și, mai rar, insuficiență renală consecutive. La pacienții tratați cu diuretice, doza de diuretic trebuie redusă, pe cât posibil, înainte de inițierea tratamentului cu Enalapril Terapia. Apariția hipotensiunii arteriale, consecutivă inițierii tratamentului cu Enalapril Terapia nu presupune reparația hipotensiunii arteriale în timpul terapiei cronice cu Enalapril Terapia și nu reprezintă o contraindicație pentru continuarea tratamentului. De asemenea, trebuie monitorizate potasemia și funcția renală.

Doze în insuficiența renală

În general, se recomandă prelungirea intervalul dintre doze și/sau administrarea unor doze mai mici de enalapril.

Tabelul 2: Doze în insuficiența renală

Clearance-ul creatininei (Cl_{Cr}) ml/min	Doza inițială mg/zi
$30 < Cl_{Cr} < 80$ ml/min	5-10 mg
$10 < Cl_{Cr} \leq 30$ ml/min	2,5 mg
$Cl_{Cr} \leq 10$ ml/min	2,5 mg în zilele în care se efectuează ședințe de dializă*

* Vezi pct. 4.4. Enalaprilatul poate fi eliminat prin hemodializă. În zilele în care nu se efectuează ședințe de dializă, doza de enalapril trebuie ajustată în funcție de răspunsul terapeutic.

Utilizarea la vârstnici

Doza trebuie ajustată conform funcției renale a pacienților vârstnici (vezi pct. 4.4).

Utilizarea la copii și adolescenți

La pacienții care pot înghiți comprimate, doza trebuie individualizată în funcție de caracteristicile pacientului și răspunsul tensiunii arteriale. La pacienți cu greutate de 20 până la 50 kg, doza inițială recomandată este 2,5 mg enalapril, iar la pacienții cu greutate peste 50 kg doza inițială recomandată este 5 mg enalapril. Enalapril Terapia se administrează zilnic, în priză unică. Doza trebuie ajustată în funcție de necesarul pacientului, până la maxim 20 mg pe zi la pacienții cu greutate de 20 până la 50 kg și de maxim 40 mg enalapril la pacienții cu greutate peste 50 kg (vezi pct. 4.4).

Enalapril Terapia nu se administrează la nou-născuți și la copii sau adolescenți cu rata filtrării glomerulare < 30 ml/min/1,73 m² deoarece nu sunt date disponibile pentru aceste grupe de pacienți.

Mod de administrare

Administrare orală.

Deoarece doza de 2,5 mg nu poate fi obținută dintr-un comprimat de Enalapril Terapia 5 mg, trebuie utilizat un alt comprimat de enalapril existent pe piață pentru a obține această doză.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la enalapril, la oricare alt inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Antecedente de angioedem asociate cu administrarea tratamentului cu un inhibitor ECA.

Angioedem ereditar sau idiopatic.

Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Administrarea concomitentă a Enalapril Terapie cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60ml/min/1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Administrarea concomitentă cu terapia cu sacubitril/valsartan. Enalaprilul nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore de la ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi și pct. 4.4 și 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipotensiune arterială simptomatică

Hipotensiunea arterială simptomatică este rar întâlnită la pacienții cu hipertensiune arterială fără complicații. Este mai probabil ca hipotensiunea arterială simptomatică să apară la pacienții hipertensivi tratați cu enalapril, dacă aceștia prezintă hipovolemie (de exemplu după tratament diuretic, regim hiposodat, dializă, diaree sau vărsături) (vezi pct. 4.5 și 4.8). La pacienții cu insuficiență cardiacă, cu sau fără insuficiență renală asociată, s-a raportat apariția hipotensiunii arteriale simptomatice. Aceasta apare cel mai probabil la acei pacienți cu insuficiență cardiacă în stadiu avansat și este determinată de utilizarea unor doze mari de diuretice de ansă, de hiponatremie sau de insuficiență renală funcțională. La acești pacienți, tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală și este necesară urmărirea atentă a acestora ori de câte ori doza de enalapril și/sau de diuretic este ajustată. Se recomandă supraveghere atentă și în cazul pacienților cu cardiopatie ischemică sau boli cerebrovasculare, la care o scădere accentuată a presiunii arteriale poate determina infarct miocardic acut sau accident vascular cerebral.

Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în decubit dorsal și, dacă este necesar, se administrează soluție salină izotonă în perfuzie intravenoasă. Un răspuns hipotensiv tranzitor nu constituie contraindicație pentru continuarea tratamentului, care poate fi continuat, de obicei, fără dificultate, după ce tensiunea arterială a crescut prin corectarea hipovolemiei.

La unii pacienți cu insuficiență cardiacă care prezintă tensiune arterială normală sau mică, enalaprilul poate determina o scădere suplimentară a tensiunii arteriale. Acest efect este previzibil și, de obicei, nu reprezintă un motiv de întrerupere a tratamentului. Dacă hipotensiunea arterială devine simptomatică, poate fi necesară reducerea dozei și/sau întreruperea diureticului și/sau a tratamentului cu enalapril.

Stenoză de valvă aortică sau mitrală/Cardiomiopatie hipertrofică

Similar tuturor vasodilatatoarelor, inhibitorii ECA trebuie administrați cu prudență la pacienții cu stenoză mitrală sau aortică și trebuie evitați în caz de șoc cardiogen și obstrucție hemodinamică semnificativă.

Insuficiență renală

În caz de afectare a funcției renale (clearance-ul creatininei <80 ml/min) doza inițială de enalapril trebuie ajustată în funcție de clearance-ul plasmatic al creatininei (vezi pct. 4.2) și ulterior, în funcție de răspunsul pacientului la tratament. La acești pacienți trebuie monitorizate de rutină potasemia și concentrația plasmatică a creatininei.

S-a raportat apariția insuficienței renale asociată tratamentului cu enalapril, în special la pacienți cu insuficiență cardiacă severă sau afecțiuni renale preexistente, inclusiv stenoză de arteră renală. Insuficiența renală asociată tratamentului cu enalapril este, de obicei, reversibilă dacă este diagnosticată prompt și tratată corespunzător.

La unii pacienți cu hipertensiune arterială fără afectare renală manifestă preexistentă, administrarea enalapril concomitent cu un diuretic a determinat creșterea uremiei și a creatininemiei. La acești pacienți poate fi necesară reducerea dozei de enalapril și/sau întreruperea administrării diureticului. În acest caz, trebuie avută în vedere posibilitatea existenței unei stenoze de arteră renală preexistentă (vezi pct. 4.4-Hipertensiune arterială renovasculară).

Hipertensiune arterială renovasculară

Pacienții cu stenoză de arteră renală bilaterală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcțional tratați cu inhibitori ai ECA, prezintă risc crescut de apariție a hipotensiunii arteriale și insuficiență

renală consecutivă. Pierderea funcției renale poate fi însoțită numai de modificări ușoare ale creatininemiei. La acești pacienți tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală strictă, cu doze mici, creștere treptată a dozelor și monitorizare a funcției renale.

Transplant renal

Nu există date referitoare la administrarea enalaprilului la pacienți cu transplant renal recent. Ca urmare, nu se recomandă administrarea enalaprilului la acești pacienți.

Insuficiență hepatică

Administrarea inhibitorilor ECA a fost asociată, rar, cu apariția unui sindrom care debutează cu icter colestatic sau hepatită și poate evolua spre necroză hepatică fulminantă și (uneori) deces. Mecanismul etiologic al acestui sindrom nu este deplin înțeles. La pacienții tratați cu inhibitori ai ECA care dezvoltă icter sau creșteri marcate ale valorilor serice ale enzimelor hepatice trebuie întrerupt tratamentul cu inhibitori ai ECA și trebuie să se inițieze monitorizare medicală corespunzătoare.

Neutropenie/Agranulocitoză

La pacienții tratați cu inhibitori ai ECA s-au raportat neutropenie/agranulocitoză, trombocitopenie și anemie. La pacienții cu funcție renală normală fără afecțiuni asociate, administrarea inhibitorilor ECA determină, rar, neutropenie. Enalaprilul trebuie utilizat cu prudență la pacienți cu boli de colagen cu afectare vasculară, tratament imunosupresor, tratament cu alopurinol sau procainamidă sau o asociere a acestor factori care pot determina complicații, în special în caz de insuficiență renală preexistentă. Unii dintre acești pacienți au dezvoltat infecții grave care, în unele cazuri, nu au răspuns la tratamentul intensiv cu antibiotice. Dacă enalaprilul este administrat la acești pacienți, se recomandă monitorizarea periodică a numărului de leucocite, iar pacienții trebuie instruiți să raporteze orice semn al infecției.

Hipersensibilitate/Angioedem

La pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv enalapril, s-au raportat cazuri de angioedem al feței, extremităților, buzelor, limbii, gotei și/sau laringelui. Angioedemul poate să apară oricând pe durata tratamentului. În astfel de cazuri, tratamentul cu enalapril trebuie întrerupt imediat și, înainte de externarea pacientului, trebuie asigurată monitorizarea corespunzătoare până la remiterea simptomelor. Chiar și în situația în care edemul este localizat numai la nivelul limbii, fără afectare respiratorie, pacienții trebuie supravegheați o perioadă mai lungă de timp, deoarece tratamentul cu antihistaminice și corticosteroizi poate fi insuficient.

Foarte rar, s-au raportat cazuri letale ca urmare a angioedemului însoțit de edem laringian sau edem la nivelul limbii. Pacienții cu angioedem la nivelul limbii, gotei sau laringelui, în special cei cu intervenții chirurgicale la nivelul căilor respiratorii în antecedente, prezintă risc de producere a obstrucției căilor respiratorii. La aceștia, trebuie instituit prompt tratament adecvat care poate include administrarea subcutanată a 0,3 ml până la 0,5 ml soluție de adrenalină 1:1000 și/sau măsuri care să asigure permeabilitatea căilor respiratorii.

S-a raportat faptul că pacienții de rasă neagră tratați cu inhibitori ai ECA prezintă o incidență mai mare a angioedemului, comparativ cu pacienții de alte rase.

Pacienții cu antecedente de angioedem fără legătură cu tratamentul cu inhibitori ai ECA pot prezenta risc crescut de apariție a angioedemului atunci când li se administrează inhibitori ai ECA (vezi și pct. 4.3).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată datorită riscului crescut de angioedem. Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de enalapril. Tratamentul cu enalapril nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu inhibitori ai racecadotrilului, inhibitori ai mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin poate determina un risc crescut de angioedem (de exemplu, umflarea căilor respiratorii sau a limbii, cu sau fără tulburări respiratorii) (vezi pct. 4.5). Se recomandă prudență la inițierea racecadotrilului, inhibitorilor mTOR (de exemplu,

sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin la un pacient la care se administrează deja un inhibitor ECA.

Reacții anafilactoide în timpul desensibilizării față de hymenoptere

Pacienții tratați cu inhibitori ai ECA în timpul desensibilizării față de veninul de hymenoptere au prezentat, rar, reacții anafilactoide care au pus viața în pericol. Aceste reacții pot fi prevenite prin întreruperea temporară a administrării inhibitorilor ECA înaintea fiecărei desensibilizări.

Reacții anafilactoide în timpul aferezei LDL

Pacienții tratați cu inhibitori ai ECA în timpul aferezei cu dextran sulfat a lipoproteinelor de densitate joasă (LDL) au prezentat, rar, reacții anafilactoide care au pus viața în pericol. Aceste reacții pot fi prevenite prin întreruperea temporară a administrării inhibitorilor ECA înaintea fiecărei ședințe de afereză.

Pacienți care efectuează ședințe de hemodializă

Au fost raportate reacții anafilactoide la pacienți care efectuează ședințe de hemodializă cu membrane cu flux crescut (de exemplu, AN69) tratați concomitent cu un inhibitor al ECA. La acești pacienți se recomandă utilizarea altor tipuri de membrane de dializă sau a altor clase de antihipertensive.

Hipoglicemie

La pacienții cu diabet zaharat tratați cu antidiabetice orale sau cu insulină, care încep tratamentul cu un inhibitor al ECA, trebuie să-și monitorizeze cu atenție glicemia pentru a depista eventuale hipoglicemii, în special în timpul primei luni de tratament concomitent (vezi pct. 4.5).

Tuse

În timpul administrării inhibitorilor ECA s-a raportat tuse. În mod caracteristic, tusea este neproductivă, persistentă și dispare după întreruperea tratamentului. În cadrul diagnosticului diferențial al tusei trebuie avută în vedere și tusea determinată de inhibitorii ECA.

Chirurgie/anestezie

La pacienții supuși unor intervenții chirurgicale majore sau în timpul anesteziei cu anestezice care determină hipotensiune arterială, enalaprilul blochează formarea angiotensinei II secundară eliberării compensatorii de renină. Dacă apare hipotensiune arterială și se consideră că este determinată prin acest mecanism, aceasta poate fi corectată prin expansiune volemică.

Potasiu seric

Inhibitorii ECA pot provoca hiperkaliemie deoarece inhibă eliberarea aldosteronului. Efectul nu este de obicei semnificativ la pacienții cu funcție renală normală. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală și/sau la pacienții tratați cu suplimente de potasiu (inclusiv înlocuitori de sare), diuretice care economisesc potasiul, trimetoprim sau cotrimoxazol cunoscute și sub denumirea de trimetoprim/sulfametoxazol, alte medicamente asociate cu creșteri ale potasiului seric (de exemplu, heparină) și în special antagoniști ai aldosteronului sau blocanților receptorilor de angiotensină, poate apărea hiperkaliemie. Diureticele care economisesc potasiul și blocanțele receptorilor pentru angiotensină-ar trebui utilizate cu prudență la pacienții cărora li se administrează inhibitori ECA, iar monitorizarea nivelului de potasiu și funcția renală serică (vezi pct. 4.5).

Litiu

În general, nu se recomandă utilizarea concomitentă a litiului și enalaprilului (vezi pct. 4.5).

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, a valorilor electroliților și a tensiunii arteriale. Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Lactoză

Enalapril Terapia conține lactoză. Ca urmare, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Copii și adolescenți

Există o experiență limitată în eficacitatea și siguranța la copiii hipertensivi cu vârsta mai mare de 6 ani, dar nicio experiență în alte indicații. Datele de farmacocinetică sunt limitate la copii cu vârsta peste 2 luni. (vezi și pct. 4.2, 5.1 și 5.2). Nu se recomandă administrarea Enalapril Terapie la copii și adolescenți în alte indicații decât hipertensiunea arterială.

Enalaprilul nu este recomandat la nou-născuți sau la copii care au rata filtrării glomerulare < 30 ml/min/1,73 m², deoarece nu există date disponibile (vezi pct. 4.2).

Sarcina

Tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) nu trebuie început în timpul sarcinii. În cazul în care continuarea tratamentului cu IECA nu este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu IECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Diferențe de rasă

Similar altor inhibitori ai ECA, enalaprilul pare a fi mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la rasa neagră, comparativ cu alte rase, probabil datorită prevalenței crescute a hiporeninemiei la populația hipertensivă aparținând rasei neagre.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente care cresc riscul de angioedem

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată deoarece crește riscul de angioedem (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu inhibitori ai racecadotrilului, mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin poate determina un risc crescut de angioedem (vezi pct. 4.4).

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, a blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenilui, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Diuretice care economisesc potasiu, suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare cu conținut de potasiu

Deși potasiul seric rămâne de obicei în limite normale, la anumiți pacienți tratați cu lisinopril poate apărea hiperkaliemie. Diureticele care economisesc potasiu (de exemplu, spironolactonă, triamterenă sau amiloridă), suplimente de potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu pot duce la creșteri semnificative ale potasiului seric. De asemenea, trebuie avut grijă când lisinoprilul este administrat concomitent cu alți agenți care cresc potasiul seric, cum ar fi trimetoprimul și cotrimoxazolul

(trimetoprim/sulfametoxazol), deoarece trimetoprimul este cunoscut că acționează ca un diuretic care economisește potasiu, cum ar fi amiloridul. Prin urmare, nu se recomandă combinarea lisinoprilului cu medicamentele menționate mai sus. Dacă este indicată utilizarea concomitentă, acestea trebuie utilizate cu prudență și cu monitorizare frecventă a potasiului seric.

Ciclosporină

În timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA cu ciclosporină, pot apărea hiperkaliemii. Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatică de potasiu.

Heparina

În timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA cu heparină, pot apărea hiperkaliemii. Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatică de potasiu.

Diuretice (diuretice tiazidice sau de ansă)

Utilizarea anterioară de doze mari de diuretice poate determina depleție volemică și risc de apariție a hipotensiunii arteriale la inițierea tratamentului cu enalapril (vezi pct. 4.4). Simptomele consecutive hipotensiunii arteriale pot fi diminuate prin întreruperea tratamentului cu diuretic, prin creșterea aportului hidric sau de sare, sau prin inițierea tratamentului cu doză mică de enalapril.

Alte antihipertensive

Utilizarea concomitentă a acestor medicamente poate crește efectele hipotensive ale enalaprilului. Utilizarea concomitentă cu nitroglicerină și alți nitrați sau alte vasodilatatoare poate reduce și mai mult tensiunea arterială.

Litiu

În timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA cu litiu s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatică ale litiului și efecte toxice consecutive. Utilizarea concomitentă a diureticelor tiazidice poate crește suplimentar concentrațiile plasmatică ale litiului și, consecutiv, riscul apariției efectelor toxice determinate de administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a litiului. Nu se recomandă utilizarea enalaprilului în asocieră cu litiu, dar dacă este necesară administrarea concomitentă, trebuie monitorizată cu atenție concentrația plasmatică a litiului (vezi pct. 4.4).

Antidepresive triciclice/antipsihotice/anestezice/narcotice

Utilizarea concomitentă cu inhibitori ai ECA a anumitor anestezice, antidepresive triciclice și antipsihotice poate determina scăderea suplimentară a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.4).

Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei-2 (COX-2)

AINS inclusiv inhibitorii selectivi ai ciclooxigenazei-2 (inhibitori ai COX-2) pot diminua efectul diureticelor și al altor medicamente antihipertensive. Prin urmare, efectul antihipertensiv al antagoniștilor receptorilor angiotensinei II sau al inhibitorilor ECA poate fi diminuat de AINS inclusiv inhibitorii selectivi ai COX-2.

Administrarea concomitentă a AINS (inclusiv inhibitorii COX-2 selectivi) și inhibitorii ECA exercită un efect aditiv asupra creșterii potasemiei și pot determina deteriorarea funcției renale. Aceste efecte sunt, de obicei, reversibile. Rar, poate să apară insuficiență renală acută, în special la pacienții cu afectare a funcției renale (cum sunt vârstnicii și pacienții dehidratați, inclusiv cei care utilizează tratament diuretic). Prin urmare, această combinație trebuie administrată cu precauție la pacienții cu funcția renală afectată. Pacienții trebuie să fie hidratați adecvat și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale după inițierea tratamentului concomitent și periodic după aceea.

Săruri de aur

La pacienții tratați concomitent cu inhibitori ai ECA, inclusiv enalapril și săruri de aur cu administrare injectabilă (aurotiomalat de sodiu), au fost raportate, rar, reacții vasomotorii nitritoide (simptomele incluzând eritem facial, greață, vărsături și hipotensiune arterială).

Inhibitorii selectivi al țintei rapamicinei la mamifere (mTOR)

Pacienții cărora li se administrează concomitent tratament cu inhibitori ai mTOR (de exemplu, temsirolimus, sirolimus, everolimus) pot prezenta un risc crescut de apariție a angioedemului (vezi pct. 4.4).

Simpatomimetice

Simpatomimeticele pot diminua efectele antihipertensive ale inhibitorilor ECA.

Medicamente antidiabetice

Studii epidemiologice sugerează că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a medicamentelor antidiabetice (insulină, antidiabetice orale) pot determina creșterea efectului hipoglicemician cu risc de producere a hipoglicemiei. Acest efect pare a fi prezent cu probabilitate mai mare în timpul primelor săptămâni de tratament asociat și la pacienții cu funcția renală afectată (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Alcool etilic

Alcoolul etilic crește efectul hipotensiv al inhibitorilor ECA.

Acid acetilsalicilic, trombolitice și beta-blocante

Enalaprilul poate fi administrat în siguranță concomitent cu acidul acetilsalicilic (în doze utilizate în cardiologie), trombolitice și beta-blocante.

Copii și adolescenți

Studii de interacțiune au fost efectuate doar la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Utilizarea inhibitorilor ECA nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4).

Utilizarea inhibitorilor ECA în al doilea și al treilea trimestru de sarcină este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Cu toate că dovezile epidemiologice referitoare la riscul teratogen apărut în urma expunerii la inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente, o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. În cazul în care continuarea tratamentului cu inhibitorii ECA nu este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu inhibitorii ECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ.

Se cunoaște faptul că tratamentul cu inhibitorii ECA în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină are efecte fetotoxice la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, întârziere în osificarea craniului) și induce toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la inhibitorii ECA a avut loc în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă monitorizarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Nou născuții și sugarii ale căror mame au utilizat inhibitorii ECA trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi, de asemenea, pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea

Datele farmacocinetice limitate indică existența concentrațiilor foarte mici în laptele matern (vezi pct. 5.2). Deși aceste concentrații par să fie irelevante din punct de vedere clinic, utilizarea enalaprilului în timpul alăptării nu este recomandată în cazul prematurilor și nici în primele săptămâni după naștere, datorită riscului ipotetic de reacții adverse cardio-vasculare și renale, precum și datorită faptului că nu există suficientă experiență clinică.

În cazul sugarilor mai mari, utilizarea enalaprilului de către mamele care alăptează poate fi luată în

considerare dacă acest tratament este necesar pentru mamă iar copilul va fi supravegheat pentru a observa apariția oricărei reacții adverse.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

La conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor trebuie avută în vedere posibilitatea apariției ocazionale a vertijului și oboselii.

4.8 Reacții adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate pentru enalapril în studii clinice și în experiența după punerea pe piață:

Tabelul 1. Reacțiile adverse pentru enalapril

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 to <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1,000 to <1/100)	Rare (≥1/10,000 to <1/1,000)	Foarte rare (<1/10,000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>			Anemie (incluzând anemie aplastică și hemolitică)	Neutropenie, scădere a concentrației plasmaticice de hemoglobină, scădere a hematocritului, trombocitopenie, agranulocitoză, supresie medulară, pancitopenie, limfadenopatie, boli autoimune		
<i>Tulburări endocrine</i>						Sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIHAD)
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>			Hipoglicemie (vezi pct. 4.4)			
<i>Tulburări psihice</i>		Depresie	Confuzie, nervozitate, insomnie	Vise anormale, tulburări ale somnului		
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Amețeli	Cefalee, sincopă, modificări ale percepției gustului	Somnolență, parestezii, vertij			
<i>Tulburări oculare</i>	Vedere încețoșată					
<i>Tulburări acustice și</i>			Tinitus			

<i>vestibulare</i>						
<i>Tulburări cardiace</i>		Dureri toracice, tulburări de ritm, angină pectorală, tahicardie	Palpitații, infarct miocardic sau accident vascular cerebral*, posibil datorat hipotensiunii arteriale marcate la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)			
<i>Tulburări vasculare</i>		Hipotensiune arterială (incluzând hipotensiune arterială ortostatică)	Înroșirea feței, hipotensiune arterială ortostatică	Fenomen Raynaud		
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Tuse	Dispnee	Rinoree, dureri faringiene și răgușeală, bronhospasm/a stm bronșic	Infiltrate pulmonare, rinită, alveolită alergică/pneumonie eozinofilică		
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	Greață	Diaree, dureri abdominale	Ileus, pancreatită, vărsături, dispepsie, constipație, anorexie, iritație gastrică, xerostomie, ulcer peptic	Stomatită/ulcerații aftoase, glosită	Angioedem intestinal	
<i>Tulburări hepatobiliare</i>				Insuficiență hepatică, hepatită fie hepatocelulară, fie colestatică, care poate evolua cu necroză hepatică, coleastăză (inclusiv icter)		
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		Erupții cutanate tranzitorii, hipersensibilitate /angioedem: au fost raportate cazuri de angioedem al feței, extremităților, buzelor, limbii, glotei și/sau	Diaforeză, prurit, urticarie, alopecie	Eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, dermatită exfoliativă, necroliză epidermică toxică, pemfigus, eritrodermie		S-a raportat un complex de simptome care poate include câteva sau toate reacțiile adverse următoare: febră, serozită, vasculită, mialgii/miozită, artralgii/artrită, prezența

		laringelui (vezi pct. 4.4)				anticorpilor antinucleari, VSH crescut, eozinofilie și leucocitoză. Pot să apară erupții cutanate tranzitorii, fotosensibilitate sau alte manifestări dermatologice.
Tulburări musculo-scheletice, ale țesutului conjunctiv și osoase			Crampe musculare			
Tulburări renale și ale căilor urinare			Afectare a funcției renale, insuficiență renală, proteinurie	Oligurie		
Tulburări ale aparatului genital și ale sânelui			Impotență	Ginecomastie		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie	Fatigabilitate	Stare generală de rău, febră			
Investigații diagnostice		Hiperpotasemie, creștere a concentrației plasmatică a creatininei	Creștere a uremiei, hiponatremie	Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice, creștere a bilirubinemiei		

*Ratele de incidență au fost comparabile cu cele din grupurile placebo și active de control în studiile clinice.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Datele referitoare la supradozajul la om sunt limitate. Până în prezent, cele mai importante simptome raportate în caz de supradozaj sunt hipotensiune arterială marcată, care apare la aproximativ 6 ore de la administrarea comprimatelor, determinată de blocarea sistemului renină-angiotensină și stare de stupeoare. Simptomele asociate supradozajului cu inhibitori ai ECA pot include șoc, dezechilibru electrolitic, insuficiență renală, hiperventilație, tahicardie, palpitații, bradicardie, amețeli, anxietate și

tuse. După administrarea a 300 mg și respectiv 440 mg enalapril s-au înregistrat concentrații plasmatice ale enalaprilatului de 100 și respectiv de 200 ori mai mari decât cele observate după administrarea dozelor terapeutice.

Tratamentul recomandat în caz de supradozaj constă în perfuzie intravenoasă cu soluție salină izotonă. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în decubit dorsal cu picioarele ridicate. Dacă este cazul, poate fi luată în considerare și administrarea în perfuzie intravenoasă de angiotensină II și/sau catecolamine. Dacă ingestia este recentă, trebuie instituite măsuri de eliminare a maleatului de enalapril (cum sunt provocarea vărsăturilor, lavaj gastric, administrarea de substanțe absorbante și sulfat de sodiu). Enalaprilatul poate fi eliminat din circulație prin hemodializă (vezi pct. 4.4, "Atenționări speciale și precauții speciale pentru utilizare"-Pacienți hemodializați). În caz de bradicardie rezistentă la tratamentul medicamentos, se recomandă implantarea de pacemaker. Trebuie monitorizate în permanentă semnele vitale, concentrația de electroliți plasmatici și concentrațiile plasmatice de creatinină.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, codul ATC: C09AA02

Enalaprilul (maleat de enalapril) este sarea maleată a enalaprilului, un derivat a 2 aminoacizi, L-alanina și L-prolina. Enzima de conversie a angiotensinei (ECA) este o peptidil-dipeptidază care catalizează transformarea angiotensinei I în angiotensină II, substanță cu proprietăți vasopresoare. După absorbție, enalaprilul este hidrolizat în enalaprilat, care inhibă ECA. Inhibarea ECA determină scăderea concentrației plasmatice a angiotensinei II și creșterea consecutivă a activității reninei plasmatice (ca urmare a anulării mecanismului feed-back negativ de eliberare a reninei) și scăderea secreției de aldosteron.

ECA este identică cu kininaza II. Astfel, enalaprilul poate să blocheze și degradarea bradikininei, un vasodilatator puternic de natură peptidică. Totuși, rolul acestei observații în cadrul efectelor terapeutice ale enalaprilului rămâne să fie studiat.

Mecanism de acțiune

Deși se consideră că mecanismul prin care enalaprilul scade tensiunea arterială este, în principal, supresia sistemului renină-angiotensină-aldosteron, enalaprilul prezintă efect antihipertensiv chiar și la pacienții cu hipertensiune arterială cu valori mici ale concentrației plasmatice a reninei.

Efecte farmacodinamice

Administrarea enalaprilului la pacienții cu hipertensiune arterială determină scăderea tensiunii arteriale atât în clinostatism, cât și în ortostatism, fără o creștere semnificativă a frecvenței cardiace.

Apariția hipotensiunii arteriale ortostatice simptomatice nu este frecventă. La unii pacienți, pot fi necesare mai multe săptămâni de tratament cu enalapril pentru obținerea unei presiuni arteriale optime. Întreruperea bruscă a tratamentului cu enalapril nu a fost asociată cu o creștere rapidă a tensiunii arteriale.

Inhibarea eficace a activității ECA apare, de obicei, la 2 până la 4 ore după administrarea pe cale orală a unei doze unice de enalapril. Debutul efectului antihipertensiv apare, de obicei, la o oră, iar reducerea maximă a tensiunii arteriale a fost obținută la 4 până la 6 ore de la administrare. Durata efectului este dependentă de doză. Totuși, la dozele recomandate, s-a dovedit că efectele antihipertensive și hemodinamice au fost menținute timp de cel puțin 24 de ore.

În studiile de hemodinamică efectuate la pacienți cu hipertensiune arterială esențială, scăderea tensiunii arteriale a fost însoțită de reducerea rezistenței arteriale periferice cu creșterea consecutivă a debitului cardiac și cu efect minim sau fără nici un efect asupra frecvenței cardiace. După

administrarea enalapril s-a observat creșterea fluxului sanguin renal, în timp ce rata filtrării glomerulare a rămas nemodificată. Nu s-a observat retenție de sodiu sau de apă. Totuși, la pacienții care anterior inițierii tratamentului cu enalapril prezentau o rată a filtrării glomerulare mică, de obicei, aceasta a crescut.

În studii clinice pe termen scurt efectuate la pacienți cu sau fără diabet zaharat cu afectare renală, după administrarea de enalapril s-a observat scăderea albuminuriei, a excreției urinare de IgG și a proteinuriei totale.

Administrarea concomitentă a enalapril cu diuretice tiazidice, determină efect hipotensor cumulat. Enalapril poate reduce sau poate preveni hipotasemia indusă de diureticele tiazidice.

La pacienții cu insuficiență cardiacă tratați cu digitalice și diuretice, tratamentul cu enalapril administrat oral a fost asociat cu reducerea rezistenței vasculare periferice și a presiunii arteriale. Debitul cardiac a crescut, în timp ce frecvența cardiacă (de obicei crescută la pacienții cu insuficiență cardiacă) a scăzut. Presiunea capilară la nivel pulmonar a fost, de asemenea, redusă. Tolerabilitatea la efort și gradul insuficienței cardiace, măsurate conform criteriilor NYHA (New York Heart Association), s-au îmbunătățit. Aceste efecte s-au menținut pe durata tratamentului cronic.

La pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară până la moderată, enalaprilul încetinește dilatarea/hipertrofia progresivă a cordului și evoluția insuficienței cardiace, efecte evidențiate prin reducerea volumelor telediastolic și sistolic ale ventriculului stâng și creșterea fracției de ejeție.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

Eficacitate și siguranță clinică

Într-un studiu clinic multicentric randomizat, dublu orb, controlat placebo (studiul clinic de profilaxie SOLVD) a fost evaluată o populație de 4228 de pacienți cu disfuncție ventriculară stângă asimptomatică (FEVS < 35 %) cărora li s-a administrat randomizat fie placebo (n = 2117), fie enalapril (n = 2111). În grupul de tratament cu placebo, 818 pacienți (38,6 %) au prezentat insuficiență cardiacă sau au decedat, comparativ cu 630 de pacienți (29,8 %) în grupul de tratament cu enalapril (reducerea riscului: 29 %; interval de încredere 95 %; 21–36 %; p < 0,001). 518 pacienți din grupul de tratament cu placebo (24,5 %) și 434 de pacienți (20,6 %) din grupul de tratament cu enalapril au decedat sau au fost spitalizați pentru apariția sau agravarea insuficienței cardiace (reducerea riscului 20 %; interval de încredere 95 %; 9–30 %; p < 0,001).

Într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu orb, controlat placebo (studiul clinic de tratament SOLVD) a fost evaluată o populație de pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă simptomatică determinată de disfuncția sistolică (fracția de ejeție < 35 %). La 2569 de pacienți tratați convențional pentru insuficiență cardiacă, s-a administrat randomizat fie placebo (n = 1284), fie enalapril (n = 1285). În grupul de tratament cu placebo s-au înregistrat 510 decese (39,7 %), comparativ cu 452 de decese (35,2 %) în grupul de tratament cu enalapril (reducerea riscului 16 %; interval de încredere 95 %; 5–26 %; p = 0,0036). Au fost 461 de decese de cauză cardiovasculară în grupul de tratament cu placebo, comparativ cu 399 de cazuri în grupul de tratament cu enalapril (reducerea riscului 18 %; interval de încredere 95 %; 6–28 %; p < 0,002), diferența de număr fiind determinată, în principal, de reducerea numărului de decese datorate insuficienței cardiace progresive (251 de decese în grupul de tratament cu placebo, față de 209 decese în grupul de tratament cu enalapril, reducerea riscului 22 %; interval de încredere 95 %; 6–35 %). Un număr mai mic de pacienți a decedat sau a fost spitalizat pentru agravarea insuficienței cardiace (736 de pacienți în grupul de tratament cu placebo și 613 pacienți în grupul de tratament cu enalapril; reducerea riscului 26 %; interval de încredere 95 %; 18–34 %; p < 0,0001). Pe întreaga durată a studiului clinic SOLVD, administrarea enalapril la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă a determinat reducerea riscului de producere a infarctului miocardic cu 23 % (interval de încredere 95 %, 11–34 %; p < 0,001) și a spitalizării pentru angină pectorală instabilă cu 20 % (interval de încredere 95 %, 9–29 %; p < 0,001).

Copii și adolescenți

Există experiență limitată referitoare la utilizarea enalapril la copii și adolescenți cu hipertensiune arterială cu vârsta peste 6 ani. Într-un studiu clinic efectuat la 110 copii cu hipertensiune arterială cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani, cu greutatea peste 20 kg și cu rata filtrării glomerulare > 30 ml/min/1,73 m², la copiii cu greutate sub 50 kg s-au administrat doze de 0,625 mg, 2,5 mg sau 20 mg enalapril pe zi, iar la copiii cu greutatea peste 50 kg s-au administrat doze de 1,25 mg, 5 mg sau 40 mg enalapril pe zi. Administrarea enalaprilului o dată pe zi a scăzut tensiunea arterială în mod dependent de doză. Dependența de doză a efectului enalaprilului a fost descrisă la toate subgrupurile (vârstă, stadiu Tanner, sex, rasă). Totuși, se pare că cele mai mici doze studiate, 0,625 mg și 1,25 mg, corespunzând unei doze medii de 0,02 mg/kg administrate o dată pe zi, nu au fost eficiente din punct de vedere al efectului hipotensiv. Doza maximă studiată a fost 0,58 mg/kg (până la 40 mg) administrată o dată pe zi. Reacțiile adverse raportate la copii și adolescenți sunt asemănătoare celor observate la adulți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Enalaprilul administrat oral este absorbit rapid, concentrațiile plasmatice maxime de enalapril fiind atinse după o oră. Pe baza cantității regăsite în urină, absorbția enalaprilului administrat oral este de aproximativ 60%. Absorbția enalapril după administrare orală nu este influențată de prezența alimentelor în tractul gastro-intestinal.

După absorbție, enalaprilul este hidrolizat rapid și în proporție mare la enalaprilat, un inhibitor puternic al enzimei de conversie a angiotensinei. Concentrațiile plasmatice maxime de enalaprilat sunt atinse la aproximativ 4 ore după administrarea dozei. Timpul de înjumătățire plasmatică prin acumularea de enalaprilat, consecutiv administrării pe cale orală de doze multiple de enalapril este de

11 ore. La subiecții cu funcție renală normală, concentrațiile plasmatice de enalaprilat la starea de echilibru au fost atinse după 4 zile de tratament.

Distributie

Indiferent de doza administrată, legarea enalaprilatului de proteinele plasmatice este de maxim 60%.

Metabolizare

Cu excepția conversiei la enalaprilat, nu există dovezi sugestive referitoare la metabolizarea semnificativă a enalaprilului.

Eliminare

Excreția enalaprilului se realizează predominant renal, sub formă nemodificată (aproximativ 20%) și sub formă de enalaprilat, reprezentând aproximativ 40% din doza administrată.

Insuficiență renală

Expunerea la enalapril și enalaprilat este crescută la pacienții cu insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul plasmatic al creatininei 40-60 ml/min) cărora li s-a administrat zilnic o doză de 5 mg enalapril, aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a enalaprilatului la starea de echilibru a fost de aproximativ 2 ori mai mare decât la pacienții cu funcție renală normală.

În caz de insuficiență renală severă (clearance-ul plasmatic al creatininei ≤ 30 ml/min), ASC este de aproximativ 8 ori mai mare. La acești pacienți, timpul de înjumătățire plasmatică a enalaprilatului după administrarea de doze repetate de maleat de enalapril este prelungit, iar timpul până la atingerea stării de echilibru este prelungit (vezi pct. 4.2). Enalaprilatul poate fi îndepărtat din circulația sanguină prin hemodializă. Clearance-ul prin dializă este de 62 ml/min.

Copii și adolescenți

A fost efectuat un studiu farmacocinetic la 40 de copii băieți și fete, cu vârsta cuprinsă între 2 luni și 16 ani, cu hipertensiune arterială, cărora li s-a administrat pe cale orală o doză zilnică de 0,07 până la 0,14 mg/kg maleat de enalapril. Nu au existat diferențe majore între profilul farmacocinetic al enalaprilatului la copii și adolescenți, comparativ cu datele obținute la adulți. Datele indică o creștere a ASC (raportată la doză și greutate) proporțională cu vârsta. Totuși, nu s-a observat creșterea ASC atunci când aceasta a fost raportată la suprafața corporală. La starea de echilibru, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin acumulare a enalaprilatului a fost de 14 ore.

Alăptarea

După administrarea unei doze orale unice de 20 mg la 5 femei aflate în perioada post-partum, valoarea medie a concentrației maxime de enalapril în lapte a fost de 1,7 micrograme/l (interval 0,54 până la 5,9 micrograme/L) la 4-6 ore după administrare. Valoarea medie a concentrației maxime de enalaprilat a fost 1,7 micrograme/l (interval 1,2 până la 2,3 micrograme/l); concentrațiile maxime s-au înregistrat la momente diferite de timp, pe o perioadă de 24 ore. Utilizând datele despre concentrația maximă în lapte, se estimează că, pentru un sugar alimentat exclusiv cu lapte uman, cantitatea maximă ingerată ar putea fi de aproximativ 0,16 % din doza ajustată în funcție de greutate, care a fost administrată mamei.

La o femeie careia i s-a administrat o doză orală zilnică de 10 mg enalapril timp de 11 luni s-a determinat în lapte o concentrație maximă de enalapril de 2 micrograme/l după 4 ore de la administrare și o concentrație maximă de enalaprilat de 0,75 micrograme/l la aproximativ 9 ore de la administrare. Concentrațiile totale de enalapril și enalaprilat măsurate în lapte pe o perioadă de 24 de ore a fost de 1,44 micrograme/l și, respective, 0,63 micrograme/l.

Concentrațiile de enalaprilat din laptele uman au fost nedetectabile ($< 0,2$ micrograme/l) la 4 ore după administrarea unei doze unice de 5 mg enalapril la o mamă și a unei doze unice de 10 mg la două mame. Concentrațiile de enalapril nu au fost determinate.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice referitoare la evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen.

Studiile referitoare la toxicitatea asupra funcției de reproducere au arătat că enalaprilul nu are niciun efect asupra potențialului fertil și ratei de reproducere la șobolan și nu are efecte teratogene. Într-un studiu în care s-a administrat enalapril la femelele de șobolan înainte de împerechere și pe perioada gestației, a crescut rata mortalității puilor în timpul alăptării. S-a demonstrat că medicamentul traversează bariera fetoplacentară și se excretă în lapte. Atunci când au fost administrați în al doilea sau al treilea trimestru de sarcină, s-a demonstrat că inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei induc fetotoxicitate (determinând afectarea și/sau moartea fetoșilor).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Povidonă K 30
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Enalapril Terapie 5 mg și 20 mg comprimate – 2 ani
Enalapril Terapie 10 mg comprimate – 3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din Al/PVC a câte 10 comprimate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

TERAPIA S.A.
Str. Fabricii nr.124, Cluj Napoca, România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12129/2019/01
12130/2019/01
12131/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației-Iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie, 2022