

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Enalapril Arena 5 mg comprimate  
Enalapril Arena 10 mg comprimate  
Enalapril Arena 20 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

*Enalapril Arena 5 mg comprimate*

Fiecare comprimat conține maleat de enalapril 5 mg.  
Excipient: fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 67,865 mg.

*Enalapril Arena 10 mg comprimate*

Fiecare comprimat conține maleat de enalapril 10 mg.  
Excipient: fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 135,73 mg.

*Enalapril Arena 20 mg comprimate*

Fiecare comprimat conține maleat de enalapril 20 mg.  
Excipient: fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 271,46 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

*Enalapril Arena 5 mg comprimate*

Comprimate rotunde, plate, de culoare albă sau aproape albă, cu diametrul de 6 mm, inscripționate pe o față cu litera "E" și cu o linie mediană pe cealaltă față.

*Enalapril Arena 10 mg comprimate*

Comprimate rotunde, plate, de culoare albă sau aproape albă, cu diametrul de 7 mm, inscripționate cu o linie mediană pe una din fețe.

*Enalapril Arena 20 mg comprimate*

Comprimate rotunde, plate, de culoare albă sau aproape albă, cu diametrul de 9 mm, inscripționate pe o față cu litera "E" și cu o linie mediană pe cealaltă față.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

- tratamentul hipertensiunii arteriale;
- tratamentul insuficienței cardiace simptomatice;
- prevenția insuficienței cardiace simptomatice la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă asimptomatică (fracția de ejeție  $\leq 35\%$ ).

Vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1.

## 4.2 Doze și mod de administrare

Absorbția enalaprilului nu este afectată de alimente.

Doza trebuie individualizată în funcție de statusul pacientului (vezi pct. 4.4) și răspunsul tensional.

### *Hipertensiune arterială*

Doza inițială recomandată este 5 mg până la maxim 20 mg maleat de enalapril, în funcție de stadiul hipertensiunii arteriale și de statusul pacientului. Enalapril Arena se administrează o dată pe zi. În hipertensiunea arterială ușoară, doza inițială recomandată este 5 până la 10 mg o dată pe zi. Pacienții cu un sistem renină-angiotensină-aldosteron puternic activat (de exemplu hipertensiune renovasculară, depleție volemică și/sau sodică, decompensare cardiacă sau hipertensiune arterială severă) pot prezenta o scădere semnificativă a tensiunii arteriale după administrarea primei doze la acești pacienți se recomandă o doză inițială de 5 mg sau mai mică și inițierea tratamentului trebuie făcută sub supraveghere medicală strictă.

Tratamentul anterior cu doze mari de diuretic poate determina depleție volemică și risc pentru hipotensiune arterială atunci când se începe tratamentul cu enalapril la acești pacienți se recomandă o doză inițială de 5 mg sau mai mică. Dacă este posibil, tratamentul cu diuretic trebuie întrerupt cu 2-3 zile înainte de inițierea tratamentului cu Enalapril Arena. Trebuie monitorizate funcția renală și kaliemia.

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

### *Insuficiență cardiacă/disfuncția asimptomatică ventriculară stângă*

În tratamentul insuficienței cardiace simptomatice, Enalapril Arena este utilizat concomitent cu diuretice și atunci când este necesar, cu digitale și beta-blocante.

Doza inițială recomandată la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică sau disfuncție ventriculară stângă asimptomatică este 2,5 mg o dată pe zi și trebuie administrată sub supraveghere medicală strictă pentru a observa efectul inițial asupra tensiunii arteriale.

În absența sau după tratamentul hipotensiunii arteriale simptomatice care urmează primei doze de Enalapril Arena în insuficiența cardiacă, doza trebuie crescută treptat până la doza de întreținere de 20 mg maleat de enalapril, administrată o dată pe zi sau în două prize în funcție de tolerabilitatea individuală. Această creștere treptată a dozelor se realizează în decurs de 2-4 săptămâni. Doza maximă este 40 mg administrată zilnic în două doze divizate.

Creșterea treptată a dozelor de enalapril la pacienții cu insuficiență cardiacă/disfuncție a ventriculului stâng asimptomatică.

Săptămâna	Doza (mg pe zi)
1	Zilele 1-3 - 2,5 mg pe zi* într-o singură doză Zilele 4-7 - 5 mg pe zi divizat în 2 doze divizate
2	10 mg pe zi în doză unică sau în 2 doze divizate
3 și 4	20 mg pe zi în doză unică sau în 2 prize

\*Este nevoie de precauții speciale la pacienții cu insuficiență renală sau care utilizează diuretice (vezi pct. 4.4).

Tensiunea arterială și funcția renală trebuie monitorizate înainte și după începerea tratamentului cu Enalapril Arena (vezi pct. 4.4), deoarece au fost raportate hipotensiunea arterială și, ulterior, mai rar insuficiență renală.

La pacienții cărora li se administrează diuretice, doza trebuie scăzută dacă este posibil, înaintea începerii tratamentului cu Enalapril Arena. Apariția hipotensiunii arteriale după doza inițială de Enalapril Arena nu implică faptul că hipotensiunea arterială va reapare în timpul tratamentului de lungă durată cu Enalapril Arena și nu necesită întreruperea administrării medicamentului. Concentrația plasmatică a potasiului trebuie, de asemenea, monitorizată (vezi pct. 4.5).

Gradul insuficienței renale (ml/min)	Clearance al creatininei (mg pe zi)	Doza inițială
Ușoară	<80 - >30 ml/min)	5-10 mg
Moderată	<30 - >10 ml/min)	2,5-5 mg
Severă	<10 ml/min)	2,5 mg
Pacienți dializați		în zilele de dializă**

\*\* (vezi pct.4.4 - Pacienții dializați)

Enalaprilul este dializabil. Dozele administrate în zilele fără dializă trebuie ajustate în funcție de răspunsul tensiunii arteriale.

Dozajul în insuficiența renală

În general, intervalele între prizele de Enalapril Arena trebuie crescute și/sau dozele scăzute.

#### *Utilizare la vârstnici*

Doza trebuie să fie în conformitate cu funcția renală a pacientului vârstnic (vezi pct. 4.4).

#### *Utilizarea la copii și adolescenți*

Există experiență clinică limitată privind utilizarea enalapril la copii și adolescenți cu hipertensiune arterială (vezi pct. 4.4, 5.1 și 5.2).

La pacienții care nu pot înghiți comprimatele, doza trebuie individualizată în funcție de starea pacientului și de răspunsul tensiunii arteriale. Doza inițială recomandată este 2,5 mg la pacienții cu greutate de 20-50 kg și 5 mg la pacienții cu greutate > 50 kg. Enalapril Arena este administrat o dată pe zi.

Doza trebuie ajustată individual în funcție de nevoile pacientului până la un maxim de 20 mg pe zi la pacienții cu greutate de 20-50 kg și 40 mg la pacienții cu greutate > 50 kg. (vezi pct 4.4).

Enalaprilul nu se recomandă nou-născuților, copiilor și adolescenților cu rată de filtrare glomerulară <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, deoarece nu sunt disponibile date.

Vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1.

### **4.3 Contraindicații**

- administrarea concomitentă a Enalapril Arena cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

- hipersensibilitate la enalapril, la oricare dintre excipienți sau la alți inhibitori ai ECA;
- antecedente de edem angioneurotic după tratament cu inhibitori ai ECA;
- angioedem ereditar sau idiopatic;
- trimestrul al doilea și al treilea de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

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, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

#### Hipotensiune arterială simptomatică

Hipotensiunea arterială simptomatică a fost observată rar la pacienții hipertensivi fără complicații. La pacienții hipertensivi cărora li se administrează enalapril, hipotensiunea arterială este de așteptat dacă există depleție volemică, de exemplu prin tratament cu diuretice, dietă hiposodată, dializă, diaree, vărsături (vezi pct. 4.5).

Hipotensiunea arterială simptomatică a fost observată la pacienții cu insuficiență cardiacă cu sau fără asocierea insuficienței renale.

Acest lucru este posibil să apară mai ales la pacienții cu clase severe de insuficiență cardiacă tratați cu doze mari de diuretice, hiponatremie sau disfuncții renale. La acești pacienți, tratamentul trebuie inițiat sub strictă supraveghere medicală, iar pacienții trebuie monitorizați strict, chiar dacă doza de Enalapril Arena și/sau diuretice este ajustată. Aceeași regulă trebuie aplicată la pacienții cu boală cardiacă ischemică sau boli cerebrovasculare ischemice la care o scădere bruscă a tensiunii arteriale poate să determine infarct miocardic sau accidente vasculare cerebrale.

Dacă apare hipotensiunea arterială, pacientul trebuie așezat în decubit dorsal și, dacă este necesar, trebuie să i se administreze o perfuzie intravenoasă cu soluție salină izotonă. O hipotensiune arterială tranzitorie nu contraindică administrarea dozelor următoare, care pot fi administrate în mod obișnuit, odată ce tensiunea arterială a crescut după expansiune volemică.

La unii pacienți cu insuficiență cardiacă cu valori normale sau scăzute ale tensiunii arteriale, administrarea de enalapril poate determina scăderea ulterioară a tensiunii arteriale.

Acest efect este de așteptat și, de obicei, nu este un motiv pentru întreruperea tratamentului. Dacă hipotensiunea arterială devine simptomatică pot fi necesare scăderea dozei și/sau întreruperea tratamentului cu diuretice și/sau enalapril.

#### Stenoza aortică sau mitrală/cardiomiopatia obstructivă hipertrofică

Similar tuturor vasodilatatoarelor, inhibitorii ECA trebuie administrați cu prudență la pacienții cu obstrucția tractului de ejecție a ventriculului stâng și evitați în caz de șoc cardiogenic și obstrucție hemodinamică semnificativă.

#### Insuficiență renală

În caz de insuficiență renală (clearance al creatininei <80 ml/min) doza inițială de enalapril trebuie ajustată în funcție de clearance-ul pacientului la creatinină (vezi pct. 4.2) și apoi în funcție de răspunsul pacientului la tratament. La acești pacienți se efectuează monitorizarea de rutină a potasiului și creatininei.

Insuficiența renală a fost raportată în relație cu enalaprilul și apare, în special, la pacienți cu insuficiență cardiacă severă sau afecțiuni renale preexistente, inclusiv stenoza de arteră renală. Insuficiența renală în relație cu enalaprilul, de obicei reversibilă, a fost de asemenea, raportată.

La unii pacienți fără afecțiuni aparente preexistente de boală renală se observă creșterea concentrațiilor plasmatice ale ureei și creatininei când enalaprilul se administrează concomitent cu diuretice. Se impune reducerea dozei de enalapril și/sau întreruperea diureticului. Această situație poate indica problema existenței unei stenoze a arterei renale (vezi mai jos "Hipertensiune renovasculară").

#### Hipertensiune renovasculară

Există un risc crescut pentru hipotensiune și insuficiență renală atunci când pacienții cu stenoza bilaterală de arteră renală sau stenoza de arteră renală pe rinichi unic funcțional sunt tratați cu inhibitorii ai ECA.

Pierderea funcției renale poate avea loc cu modificări minore ale creatininei serice. La acești pacienți tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală strictă cu doze mici, creșterea treptată a dozelor cu prudență și monitorizarea funcției renale.

#### Transplant renal

Nu există experiență privind administrarea Enalapril Arena la pacienții cu transplant renal recent. Prin urmare tratamentul cu enalapril nu se recomandă.

#### Insuficiență hepatică

Rar, inhibitorii ai ECA se asociază cu un sindrom care debutează cu icter colestatic și evoluează spre necroză hepatică fulminantă și uneori moarte. Mecanismul acestui sindrom nu este cunoscut. La pacienții la care se administrează inhibitori ai ECA care prezintă icter sau creșterea marcată a enzimelor hepatice trebuie să se întrerupă tratamentul cu inhibitori ai ECA și să li se administreze tratament medical adecvat.

#### Neutropenie/agranulocitoză

Neutropenia/agranulocitoza, trombocitopenia și anemia au fost raportate la pacienții cărora li se administrează inhibitori ai ECA. La pacienții cu funcție renală normală și fără alți factori de risc neutropenia apare rar. Enalaprilul trebuie utilizat cu deosebită prudență la pacienții cu boală vasculară de collagen, tratament imunosupresiv, tratament cu alopurinol sau procainamidă sau o combinație a factorilor agravanți mai ales dacă există afecțiuni renale preexistente. Unii dintre acești pacienți au dezvoltat infecții grave care în câteva cazuri nu au răspuns la tratamentul antibiotic intensiv. Dacă enalapril este utilizat la astfel de pacienți, se recomandă monitorizarea periodică a leucogramei pentru a semnală orice semn de infecție.

#### Hipersensibilitate/edem angioneurotic

Edemul angioneurotic al feței, buzelor, limbii, glotei și/sau laringelui a fost rar raportat la pacienții cărora li se administrează inhibitori ai ECA. Acesta poate apărea în orice moment în timpul tratamentului.

În astfel de cazuri enalaprilul trebuie întrerupt imediat și este nevoie de monitorizare atentă pentru a observa dacă simptomele sunt remise complet înainte de externarea pacientului.

Chiar în cazul în care edemul s-a limitat numai la limbă, fără deprimare respiratorie, pacienții pot necesita supravegherea prelungită pe lângă tratamentul cu antihistaminice și glucocorticoizi.

Au fost raportate cazuri foarte rare letale datorate angioedemului asociat cu edem laringian sau al limbii.

În cazurile în care apare edemul limbii, glotei sau laringelui cu risc de obstrucție a căii aeriene este imperativ să se înceapă tratamentul adecvat care include administrarea subcutanată de soluție de adrenalină 1:1000 (0,3 ml-0,5 ml) și menținerea permeabilității căilor aeriene.

Pacienții de rasă neagră care utilizează inhibitorii ai ECA au o incidență mai mare a angioedemului comparativ cu cei de rasă albă.

Pacienții cu antecedente de edem angioneurotic fără legătură cu administrarea de inhibitori ai ECA prezintă un risc crescut de apariție a edemului angioneurotic la administrarea inhibitorilor ECA (vezi pct. 4.3).

Este, de asemenea, necesară precauție la pacienții cu boli autoimune (lupus eritematos sistemic, sclerodermie), cu risc crescut de apariție a neutropeniei și agranulocitozei.

#### Reacții anafilactoide în timpul desensibilizării la hymenoptere

Rar, reacții anafilactoide cu potențial letal au fost raportate la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA în timpul tratamentului de desensibilizare la hymenoptere utilizând veninul acestora. Aceste reacții pot fi evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitori ECA înainte de fiecare desensibilizare.

#### Reacții anafilactice în timpul aferezei LDL

Rar, pacienții tratați cu inhibitori ai ECA în timpul aferezei LDL cu dextran sulfat au prezentat reacții anafilactice care pot pune viața în pericol. Aceste reacții au fost evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitori ai ECA înainte de fiecare afereză.

#### Pacienții hemodializați

Reacții anafilactoide au fost observate și la pacienții dializați la care se folosesc membrane cu flux mare (de exemplu AN 69) tratați concomitent cu inhibitori ECA. La acești pacienți, trebuie luată în considerare utilizarea unui alt tip de membrană sau a altei clase de antihipertensive.

#### Pacienți diabetici

La pacienții cu diabet zaharat cărora li se administrează antidiabetice orale sau insulină, glicemia trebuie monitorizată cu atenție în timpul primei luni de tratament cu inhibitori ai ECA (vezi pct.4.5).

#### Tuse

Tusea a fost raportată la utilizarea inhibitorilor ECA. Caracteristic, tusea este neproductivă, persistentă și se remite după întreruperea tratamentului. Tusea indusă de inhibitorii ECA trebuie avută în vedere ca diagnostic diferențial al tusei.

#### Intervenții chirurgicale/anestezie

La pacienții care urmează să fie supuși unei intervenții chirurgicale majore sau în timpul anesteziei utilizând medicamente hipotensoare, enalaprilul inhibă sinteza de angiotensină II, secundar eliberării compensatorii de renină. Dacă hipotensiunea arterială apare și se consideră a fi datorată acestui mecanism, poate fi corectată prin expansiune volemică.

#### Hiperkaliemia

La unii pacienți cu hipertensiune arterială, cărora li se administrează inhibitori ai ECA, inclusiv enalaprilul au fost observate creșteri ale kaliemiei.

Factorii de risc pentru apariția hiperkaliemiei includ insuficiența renală, agravarea funcției renale, diabetul zaharat, evenimentele intercurrente, în special deshidratarea, decompensarea cardiacă acută, acidoza metabolică și utilizarea concomitentă de diuretice care economisesc potasiu (de exemplu spironolactonă, triameteren, amilorid) și suplimente de potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu sau la pacienții care utilizează alte medicamente care cresc kaliemia (de exemplu heparina).

Hiperkaliemia poate determina aritmii grave, uneori letale.

Dacă se consideră adecvată utilizarea concomitentă a medicamentelor menționate mai sus se recomandă monitorizarea periodică a kaliemiei.

#### Litiu

Asocierea litiului cu enalaprilul nu este recomandată (vezi pct 4.5).

#### Utilizarea la copii și adolescenți

Există experiență limitată referitor la eficacitatea și siguranța administrării la copii hipertensivi cu vârsta peste 6 ani, dar nu există experiență pentru alte indicații. Există date farmacologice limitate la copii cu vârsta peste 2 luni (vezi, de asemenea, pct. 4.2, 5.1 și 5.2). Enalapril Arena nu se recomandă la copii pentru alte indicații exceptând hipertensiunea arterială.

Enalapril Arena nu se recomandă la nou-născuți, copii și adolescenți cu rata de filtrare glomerulară <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, deoarece nu sunt disponibile date (vezi pct. 4.2).

#### Diferențe etnice

Similar altor inhibitori de conversie ai angiotensinei, enalaprilul pare să scadă tensiunea arterială mai puțin la rasa neagră posibil datorită unei prevalențe mai mari a statusului cu valori mici ale reninei la această populație.

#### Sarcina

Tratamentul cu inhibitorii ECA nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu inhibitori ai ECA este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute la un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță stabilit în sarcină. Atunci când este diagnosticată sarcina tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie întrerupt imediat și, dacă este adecvat, se începe un tratament alternativ (vezi pct 4.3 și 4.6).

Deoarece conține lactoză, 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.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților 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).

##### Alte antihipertensive

Administrarea concomitentă a acestor medicamente poate crește efectul hipotensor al enalaprilului. Utilizarea concomitentă a nitroglicerinei sau a altor nitrați sau de alte vasodilatatoare poate scădea și mai mult tensiunea arterială.

##### Diuretice care economisesc potasiu, suplimente care conțin potasiu

Inhibitorii ECA atenuază pierderea de potasiu determinată de diuretice. Diureticele care economisesc potasiu (de exemplu spironolactonă, triamteren sau amilorid), suplimentele de potasiu și substituenți de sare care conțin potasiu pot determina creșteri marcate ale kaliemiei. Dacă este indicată administrarea concomitentă datorită hipokaliemiei demonstrate acestea trebuie utilizate cu prudență și trebuie realizată monitorizarea frecventă a kaliemiei (vezi pct.4.4).

##### Diuretice (tiazidice sau diuretice de ansă)

Tratamentul anterior cu doze mari de diuretice poate determina depleție volemică și risc de hipotensiune arterială atunci când se inițiază tratamentul cu enalapril (vezi pct. 4.4). Efectele hipotensoare pot fi scăzute prin întreruperea diureticului, prin creșterea volemiei sau prin creșterea aportului de sare sau prin inițierea tratamentului cu o doză mică de enalapril.

##### Litiu plasmatic

A fost raportată creșterea reversibilă a concentrației serice de litiu și toxicității în timpul administrării concomitente de litiu și inhibitori ai ECA. Administrarea concomitentă de diuretice tiazidice poate crește și mai mult litemia și riscul de toxicitate al litiului la inhibitori ai ECA. Utilizarea litiului cu enalapril nu se recomandă, dar dacă asocierea este necesară și trebuie efectuate monitorizări atente ale concentrațiilor serice de litiu (vezi pct.4.4).

##### Antidepresive triciclice/antipsihotice/anestezice/narcotice

Administrarea concomitentă a unui anumit medicament anestezic, antidepresiv triciclic și antipsihotic cu inhibitori ai ECA poate determina o scădere mai accentuată a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.4).

##### Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)

Antiinflamatoarele nesteroidiene administrate pe termen lung pot scădea efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA.

AINS (inclusiv inhibitorii de COX-2) și inhibitori ai ECA determină un efect aditiv asupra creșterii kaliemiei și pot determina deteriorarea funcției renale. Aceste efecte sunt, de obicei, reversibile. Rar poate să apară insuficiență renală acută, mai ales la pacienții cu funcție renală afectată cum sunt cei vârstnici sau cu depleție de volum, inclusiv cei tratați cu diuretice.

##### Simpatomimetice

Simpatomimeticele pot scădea efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA.

##### Antidiabetice

Studiile epidemiologice au arătat că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a medicamentelor antidiabetice (insulină și antidiabetice orale) poate determina un efect crescut de

scădere a glicemiei cu risc de hipoglicemie. Acest fenomen pare să apară mai ales în primele săptămâni de tratament asociat și la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct.4.4 și 4.8).

#### Alcool etilic

Alcoolul crește efectul hipotensiv al inhibitorilor ECA.

#### Acid acetilsalicilic, trombolitice și beta-blocante

Enalaprilul poate fi administrat în condiții de siguranță concomitent cu acid acetilsalicilic (în doze cardiologice), trombolitice și beta-blocante,.

#### Sărurile de aur

Reacțiile nitratoide (simptomele includ eritem facial, greață, vărsături și hipotensiune arterială) au fost raportate rar la pacienți cu tratament injectabil cu săruri de aur (aurotiomalat de sodiu) concomitent cu inhibitori ai ECA, inclusiv enalapril.

### **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).

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

Se cunoaște faptul că tratamentul cu IECA 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 inhibitori ai 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 inhibitori ai 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 enalapril 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 Enalapril Arena 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**

Dacă urmează să fie conduse vehicule sau folosite utilaje, trebuie luat în considerare faptul că poate să apară ocazional amețeală sau oboseală.

### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse au fost raportate în funcție de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită utilizând următoarea convenție: Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $<1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $<1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $<1/1000$ ); foarte rare ( $<1/10000$ );



cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

#### *Tulburări hematologice și limfatice*

Mai puțin frecvente: anemie (inclusiv aplastică și hemolitică)

Rare: neutropenie, scăderea hemoglobinei, scăderea hematocritului, trombocitopenie, agranulocitoză, deprimare a măduvei osoase, pancitopenie, limfadenopatie, boală autoimună

*Tulburări endocrine:* sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH)

#### *Tulburări metabolice și de nutriție*

Mai puțin frecvente: hipoglicemie (vezi pct. 4.4)

#### *Tulburări psihice și ale sistemului nervos*

Frecvente: cefalee, depresie

Mai puțin frecvente: confuzie, somnolență, insomnie, nervozitate, parestezii, vertij

Rare: tulburări ale somnului, vise anormale

#### *Tulburări oculare*

Foarte frecvente: vedere încețoșată

#### *Tulburări cardiace*

Foarte frecvente: amețeli

Frecvente: dureri precordiale, tulburări de ritm, angină pectorală, tahicardie

Mai puțin frecvente: infarct miocardic sau accident vascular cerebral\*, posibil secundar hipotensiunii arteriale semnificative la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)

\* incidența a fost comparabilă la pacienții cu placebo și în grupurile din studiile clinice cu comparator activ

#### *Tulburări vasculare*

Frecvente: hipotensiune arterială (inclusiv hipotensiune arterială ortostatică), sincopă

Rare: fenomen Raynaud

#### *Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*

Foarte frecvente: tuse

Frecvente: dispnee

Mai puțin frecvente: rinoree, durere faringiană, disfonie, bronhospasm/astm bronșic

Rare: infiltrate pulmonare, rinită, alveolită alergică/pneumonie eozinofilică

#### *Tulburări gastro-intestinale*

Foarte frecvente: greață

Frecvente: diaree, durere abdominală, tulburări ale gustului

Mai puțin frecvente: ileus, pancreatită, vărsături, dispepsie, constipație, anorexie, iritație gastrică, uscăciunea gurii, ulcer peptic

Rare: stomatită/afte, glosită

Foarte rare: angioedem al intestinului

#### *Tulburări hepato-biliare*

Rare: insuficiență hepatică, hepatită – fie hepatocelulară fie colestatică, hepatită inclusiv necroză, coleastăz (inclusiv icter)

#### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

Frecvente: hipersensibilitate/edem angioneurotic – edem angioneurotic al feței, extremităților, buzelor, limbii, glotei și/sau laringelui (vezi pct 4.4).

Mai puțin frecvente: diaforeză, prurit, urticarie, alopecie

Rare: sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, pemfigus, dermatită exfoliativă, eritrodermie, eritem polimorf.

A fost raportat un sindrom complex care poate include unele dintre următoarele – febră, serozită, vasculită, mialgie/miozită, artralgie/artrită, ANA pozitiv, valori crescute ale VSH, eozinofilie, leucocitoză. Pot apare erupții cutanate tranzitorii, fotosensibilitate și manifestări dermatologice.

#### *Tulburări renale și ale căilor urinare*

Mai puțin frecvente: disfuncție renală, insuficiență renală, proteinurie

Rare: oligurie

#### *Tulburări ale aparatului genital și sânelui*

Mai puțin frecvente: impotență

Rare: ginecomastie

#### *Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*

Foarte frecvente: astenie

Frecvente: fatigabilitate

Mai puțin frecvente: crampe musculare, roșeață, tinitus, stare generală de rău, febră

#### *Investigații diagnostice*

Frecvente: hiperkaliemie, creșterea creatininei serice

Mai puțin frecvente: creșterea ureei sanguine, hiponatremie

Rare: creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice, creșterea bilirubinei serice

## **4.9 Supradozaj**

La om, datele referitoare la supradozaj sunt limitate. Cele mai importante manifestări ale supradozajului sunt hipotensiunea arterială semnificativă apărută la 6 ore după administrarea comprimatelor ca concomitent cu inhibarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron și stupor. Simptomele asociate cu supradozajul cu inhibitori ai ECA pot include șoc circulator, tulburări ale echilibrului electrolitic, insuficiență renală, hiperventilație, tahicardie, palpitații, bradicardie, amețeli, anxietate și tuse. După administrarea a 300 mg, respectiv 440 mg enalapril, concentrația plasmatică a enalaprilatului a fost de 100 – 200 ori mai mare decât cea atinsă după administrare de doze terapeutice. Tratamentul recomandat al supradozajului este administrarea intravenoasă de soluții saline izotone. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în poziție de șoc. Dacă este disponibil, poate fi luat în considerare tratamentul cu angiotensină II în perfuzie și/sau catecolamine administrate intravenos. Dacă ingestia este recentă, trebuie luate măsurile pentru eliminarea enalaprilului (de exemplu vărsături, spălături gastrice, administrarea de adsorbanti și sulfat de sodiu). Enalaprilatul poate fi eliminat din circulația sistemică prin hemodializă (vezi pct. 4.4). Se indică implantare de pacemaker pentru bradicardia rezistentă la tratament. Semnele vitale, electroliții serici și concentrația de creatinină trebuie monitorizate permanent.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Produse active pe sistemul renină-angiotensină; inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, codul ATC: C09AA02

Maleatul de enalapril, un promedicament este o sare a enalaprilului, derivată din doi aminoacizi, L-alanină și L-prolină. Enzima de conversie a angiotensinei (ECA) este o peptidil dipeptidază care catalizează transformarea angiotensinei I în angiotensină II, o substanță care crește tensiunea arterială. După absorbție, enalaprilul este hidrolizat la enalaprilat, care inhibă ECA plasmatică și tisulară. Inhibarea ECA determină scăderea angiotensinei II în plasmă, rezultând o creștere a activității reninei plasmatice (datorită înlăturării feed-back-ului negativ al eliberării de renină) și o scădere a secreției de aldosteron.

ECA este identică cu kininaza II. În acest mod, enalaprilul poate, de asemenea, inhiba degradarea bradikininei, o importantă peptidă vasopresoare. Rolul jucat de bradikinină în efectul terapeutic al enalaprilului nu a fost încă stabilit.

Cu toate că mecanismul de scădere a tensiunii arteriale a fost asociat mai ales cu supresia efectului sistemului renină-angiotensină-aldosteron, care joacă un rol important în controlul tensiunii arteriale, enalaprilul este un antihipertensiv eficace chiar și la pacienții cu valoare serică scăzută a reninei.

Administrarea enalaprilului la pacienții hipertensivi a arătat o scădere a tensiunii arteriale în clino- și ortostatism fără o creștere semnificativă a frecvenței cardiace.

Hipotensiunea arterială ortostatică nu este frecventă. La unii pacienți, scăderea optimă a tensiunii arteriale poate necesita câteva săptămâni de tratament. Întreruperea bruscă a tratamentului nu a fost asociată cu creșterea bruscă a tensiunii arteriale.

Practic, inhibarea activității ECA apare, de obicei, după 2-4 ore de la administrarea orală a unei doze de enalapril. Debutul acțiunii antihipertensive se instalează, de obicei, la o oră, obținându-se o scădere maximă a tensiunii arteriale la 4-6 ore de la administrare. Durata efectului este dependentă de doză. La dozele recomandate efectele antihipertensive și hemodinamice s-au menținut cel puțin 24 ore.

În studiile hemodinamice la pacienți cu hipertensiune arterială esențială, scăderea tensiunii arteriale a fost asociată cu scăderea rezistenței arteriale periferice cu o creștere a debitului cardiac și cu modificări minore sau lipsa modificărilor frecvenței cardiace. Administrarea enalapril a fost asociată cu creșterea fluxului sanguin renal în timp ce rata filtrării glomerulare a rămas nemodificată. Retenția de apă sau sodiu nu a fost observată. Totuși, la pacienți cu rata filtrării glomerulare scăzută anterior tratamentului, retenția de apă sau sodiu a fost, de obicei, crescută.

În studii clinice pe termen scurt efectuate la pacienți cu diabet zaharat și fără diabet zaharat, cu afecțiuni renale, au fost observate, după administrarea de enalapril, scăderea albuminuriei, a excreției urinare de IgG și proteinuriei.

Dacă enalaprilul este administrat concomitent cu diuretice tiazidice, efectul asupra scăderii tensiunii arteriale este cel puțin aditiv. Enalaprilul poate să scadă sau să prevină hipokaliemia indusă de tiazide.

La pacienții cu insuficiență cardiacă, tratați cu digitalice și diuretice, tratamentul cu enalapril a fost asociat cu scăderea rezistenței periferice și a tensiunii arteriale. Debitul cardiac crește, în timp ce frecvența cardiacă (de obicei, crescută la pacienții cu insuficiență cardiacă) scade. De asemenea, presiunea capilară pulmonară scade.

Toleranța la efort și severitatea insuficienței cardiace, clasificate prin criteriile NYHA, s-au ameliorat. Aceste efecte s-au menținut în timpul tratamentului cronic.

La pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară sau moderată, enalaprilul încetinește rata progresiei dilatării cardiace și insuficienței, evidențiată prin scăderea volumului telesistolic și telediastolic al ventriculului stâng și îmbunătățirea fracției de ejeție.

Aceste efecte se mențin în timpul tratamentului de lungă durată.

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 2569 de pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă simptomatică determinată de disfuncția sistolică (fracția de ejeție <35%) tratați convențional, cărora li 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 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 acut 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%;  $p<0,001$ ).

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 m<sup>2</sup>, 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 (vârsta, 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.

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 hipertensiune 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, hipertensiune 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.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### *Absorbție*

Aproximativ 60% din doza de enalapril administrată oral se absoarbe de la nivelul tractului gastro—intestinal, iar concentrația plasmatică maximă a enalaprilului este atinsă după o oră.

După absorbție, enalaprilul este hidrolizat la nivelul ficatului în proporție mare la enalaprilat-un inhibitor potent al ECA.

Concentrația plasmatică maximă a enalaprilatului este atinsă după 4 ore după administrarea orală a enalaprilului.

Timpul de înjumătățire prin acumulare al enalaprilatului după administrarea de doze repetate de enalapril pe cale orală este de 11 ore. La subiecții cu funcție renală normală concentrațiile constante de enalaprilat sunt atinse după 4 zile de tratament.

Absorbția enalaprilului administrat oral nu este afectată de prezența alimentelor în tubul digestiv.

### *Distribuție*

Enalaprilatul se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 50-60%.

### *Metabolizare*

Cu excepția metabolizării la enalaprilat, nu există dovezi ale unei alte căi de metabolizare semnificativă a enalaprilului

### *Eliminare*

Excreția enalaprilatului se realizează predominant renal. Principala componentă din urină este enalaprilatul, atingând aproximativ 40% din doză și enalaprilul netransformat (aproximativ 20%).

### Insuficiența renală

Expunerea la enalapril și enalaprilat este crescută la pacienții cu insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei 40-60 ml/min) ASC la starea de echilibru a enalaprilatului a fost de aproximativ 2 ori mai mare decât la pacienții cu funcție renală normală după administrarea a 5 mg o dată pe zi. În insuficiența renală severă (clearance al creatininei  $\leq 30$  ml/min) ASC a crescut de aproximativ 8 ori. Timpul efectiv de înjumătățire plasmatică al enalaprilatului după administrarea de doze repetate de maleat de enalapril se prelungeste și timpul până la starea de echilibru este întârziat (vezi pct. 4.2). Enalaprilatul poate fi eliminat din circulația generală prin hemodializă.

Clearance-ul dializei este de 62 ml/min.

### Copii și adolescenți

Un studiu farmacocinetic cu doze repetate a fost efectuat la 40 fete hipertensive și băieți cu vârsta între 2 luni și 16 ani după administrarea orală a 0,07-0,14 mg/kg maleat de enalapril. Nu au existat diferențe majore în farmacocinetica enalaprilatului la copii comparativ cu datele de la adulți. Datele au indicat o creștere a ASC cu vârsta. Oricum, o creștere a ASC nu s-a observat când datele au fost raportate la suprafața corporală. La starea de echilibru, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin acumulare al 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  $\mu\text{g/l}$  (interval 0,54 până la 5,9  $\mu\text{g/L}$ ) la 4-6 ore după administrare. Valoarea medie a concentrației maxime de enalaprilat a fost 1,7  $\mu\text{g/l}$  (interval 1,2 până la 2,3  $\mu\text{g/l}$ ); concentrațiile maxime au fost atinse la momente diferite de timp pe o perioadă de 24 ore. Utilizând datele despre concentrația maximă în lapte, ingestia maximă estimată la un sugar alimentat exclusiv la sân ar putea fi de aproximativ 0,16 % din doza maternă ajustată în funcție de greutate. La o femeie care a luat o doză orală zilnică de 10 mg enalapril timp de 11 luni s-a determinat în lapte o concentrație maximă de enalapril de 2  $\mu\text{g/l}$  după 4 ore de la administrare și o concentrație maximă de enalaprilat de 0,75  $\mu\text{g/l}$  la aproximativ 9 ore de la administrare. Concentrația totală de enalapril și enalaprilat măsurată în lapte pe o perioadă de 24 de ore a fost de 1,44  $\mu\text{g/l}$  și respectiv de 0,63  $\mu\text{g/l}$ . Concentrațiile de enalaprilat din lapte au fost nedetectabile ( $<0,2$   $\mu\text{g/l}$ ) la 4 ore

după administrarea unei doze unice de 5 mg enalapril la o mamă și 10 mg la două mame; concentrațiile de enalapril nu au fost determinate.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele nonclinice nu relevă nici un fel de riscuri speciale pentru om, pe baza studiilor convenționale de farmacologie generală, toxicitate după doze repetate, genotoxicitate și potențial carcinogen. Studiile de toxicitate asupra funcției de producere sugerează că enalapril nu are efecte asupra fertilității și performanțelor reproductive la șobolan și nu este teratogenic. Într-un studiu la care femelele de șobolan au fost dozate înainte de gestație și s-a observat o incidență crescută a deceselor puilor de șobolan în timpul lactației. Medicamentele traversează placentă și se excretă în lapte. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, ca și clasă, sunt fetotoxici (determină lezare și/sau deces al fătului) atunci când sunt administrați în trimestrul al doilea și al treilea.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Lactoză monohidrat  
Polividonă K30  
Stearat de magneziu

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

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**

Enalapril Arena 5 mg,  
Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.  
Cutie cu 5 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.  
Cutie cu 10 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.  
Cutie cu 100 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.

Enalapril Arena 10 mg,  
Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.  
Cutie cu 5 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.  
Cutie cu 10 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.  
Cutie cu 100 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.  
Cutie cu un flacon din PE a 20 comprimate.

Enalapril Arena 20 mg,  
Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.  
Cutie cu 5 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.  
Cutie cu 10 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.  
Cutie cu 100 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Arena Group S.A.  
Str. Ștefan Mihăileanu nr. 31, sector 2, București,  
România

**8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

12357/2019/01-02-03-04

12358/2019/01-02-03-04-05

12359/2019/01-02-03-04

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reînnoirea autorizației – August 2019

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

August 2019