

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ENALAPRIL VIM SPECTRUM 10 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat conține maleat de enalapril 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate albe, rotunde, plate cu margine, cu aspect uniform, structură compactă și omogenă, margini intacte, având gravată pe una din fețe o linie mediană; diametrul: aprox. 8 mm..Linia mediană are rolul de divizare în două jumătăți egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială esențială (toate stadiile)

Hipertensiune arterială renovasculară (cu excepția cazurilor de stenoză de arteră renală bilaterală sau pe rinichi unic funcțional).

Hipertensiune arterială cu nefropatie diabetică.

Insuficiență cardiacă.

Disfuncție ventriculară stângă asimptomatică.

(vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Deoarece absorbția comprimatelor de Enalapril nu este influențată de alimente, comprimatele se pot administra înainte, concomitent sau după ingestia de alimente.

Hipertensiune arterială esențială

Doza inițială recomandată este de 5–20 mg maleat de enalapril pe zi, administrată în priză unică, în funcție de stadiul hipertensiunii arteriale.

În hipertensiunea arterială ușoară doza inițială recomandată este de 5-10 mg maleat de enalapril o dată pe zi.

Pentru alte stadii ale hipertensiunii arteriale doza inițială recomandată este de 20 mg maleat de enalapril o dată pe zi.

Doza recomandată pentru tratamentul de întreținere este de 20 mg maleat de enalapril administrată o dată pe zi. Dacă este necesar, doza poate fi crescută până la maxim 40 mg maleat de enalapril pe zi, administrată în priză unică (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

Tratament asociat cu diuretice în hipertensiunea arterială

Prima doză de enalapril poate fi urmată de hipotensiune arterială simptomatică care este mai probabil să apară la pacienții aflați sub tratament diuretic. Se recomandă prudență în timpul tratamentului cu Enalapril deoarece acești pacienți pot avea depleție hidrosalină. Tratamentul diuretic trebuie întrerupt cu 2-3 zile înaintea inițierii tratamentului cu Enalapril. Dacă acest lucru nu este posibil, doza inițială de Enalapril trebuie să fie de 5 mg maleat de enalapril (1/2 comprimat ENALAPRIL VIM SPECTRUM 10 mg) sau mai mică, pentru a obține efectul dorit asupra tensiunii arteriale. Dozele trebuie ajustate în funcție de valorile tensiunii arteriale și toleranța pacientului.

Hipertensiune arterială renovasculară

La acești pacienți tensiunea arterială și funcția renală au sensibilitate particulară la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA); tratamentul trebuie început cu o doză de 5 mg maleat de enalapril (1/2 comprimat ENALAPRIL VIM SPECTRUM 10 mg), sau mai mică.

Dozele trebuie ajustate în funcție de starea clinică a pacientului, dar majoritatea pacienților răspund la o doză de 10-20 mg maleat de enalapril pe zi.

Insuficiență renală

În general, se crește intervalul de timp între prizele de *Enalapril* și/sau se scad dozele.

Insuficiență renală	Clearance al creatininei (ml/min)	Doza inițială (mg/zi)
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		2,5mg în zilele de dializă*

* (vezi pct.4.4 *Atenționări și precauții speciale*)

Enalaprilatul este dializabil. Dozele administrate în zilele fără dializă trebuie ajustate în funcție de răspunsul tensiunii arteriale. În zilele de dializă, doza recomandată este de 2,5 mg maleat de enalapril pe zi.

Insuficiență cardiacă/disfuncție ventriculară stângă asimptomatică

Doza inițială recomandată la pacienții cu insuficiență cardiacă sau disfuncție ventriculară stângă asimptomatică este de 2,5 mg maleat de enalapril, o dată pe zi. Doza poate fi crescută treptat (în interval de 2 – 4 săptămâni) până la doza de întreținere de 20 mg maleat de enalapril, administrată o dată pe zi sau în două prize în funcție de toleranța pacientului. Doza maximă este de 40 mg maleat de enalapril pe zi, administrată în două prize. Doza inițială trebuie administrată sub supraveghere medicală strictă pentru a observa efectul inițial asupra tensiunii arteriale. Doza administrată nu trebuie să determine scăderea tensiunii arteriale sistolice în ortostatism sub 90 mm Hg.

Enalapril poate fi utilizat în tratamentul insuficienței cardiace, de obicei în asociere cu diuretice sau digitale. În cazul pacienților tratați cu doze mari de diuretice poate să apară hipotensiune arterială simptomatică: se recomandă înjumătățirea dozei inițiale.

Tensiunea arterială și funcția renală trebuie verificate înainte și după inițierea tratamentului cu *Enalapril* (vezi pct. 4.4 *Atenționări și precauții speciale*), deoarece au fost raportate hipotensiune arterială și, ulterior, insuficiența renală.

La pacienții care primesc tratament diuretic, dacă este posibil, doza de diuretic trebuie scăzută (sau tratamentul întrerupt) înaintea începerii tratamentului cu *Enalapril*. De asemenea, trebuie monitorizată concentrația plasmatică a potasiului (vezi pct. 4.5 *Interacțiuni cu alte produse medicamentoase, alte interacțiuni*).

Copii

Administrarea *Enalapril* la copii nu este recomandată; eficacitatea și siguranța la acest grup de vârstă nu au fost stabilite.

Comprimatele *Enalapril* pot fi administrate înainte, în timpul sau după mese. În general, doza zilnică se administrează în priză unică dar poate fi divizată în două prize zilnice, dimineața și seara.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la maleat de enalapril sau la oricare dintre excipienții medicamentului.

Antecedente de edem angioneurotic la administrarea de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și/sau edem angioneurotic ereditar/idiopatic.

Stenoză de arteră renală bilaterală, stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcțional.

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

Hiperkaliemie.

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipotensiune arterială simptomatică

Hipotensiunea arterială simptomatică a fost observată rar la pacienții hipertensivi fără complicații.

La pacienții hipertensivi tratați cu *Enalapril*, hipotensiunea arterială este mai probabil să apară dacă există depleție volemică, de exemplu prin terapie diuretică, dietă cu restricție de sare, dializă, diaree, vărsături (vezi pct. 4.5 *Interacțiuni cu alte produse medicamentoase, alte interacțiuni* și pct. 4.8 *Reacții adverse*).

Hipotensiunea arterială simptomatică a fost observată la pacienții cu insuficiență cardiacă cu sau fără insuficiență renală asociată; este mai probabil să apară la pacienții cu clase severe de insuficiență cardiacă când se utilizează doze mari de diuretice, la pacienții cu hiponatremie sau disfuncții renale. În general, la acești pacienți, terapia trebuie inițiată sub strictă supraveghere medicală, iar pacienții trebuie monitorizați strict, de câte ori doza de *Enalapril* 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 determina infarct miocardic sau accidente vasculare cerebrale.

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

La unii pacienți cu insuficiență cardiacă și 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*.

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

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenelui 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, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenelui (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 blocații receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Stenoză aortică/cardiomiopatie obstructivă hipertrofică

Asemenea altor vasodilatatoare, IECA trebuie administrați cu prudență la pacienții cu obstrucție de ejecție a ventriculului stâng.

Insuficiență renală

La unii pacienți, hipotensiunea arterială care urmează inițierii terapiei cu IECA poate determina accentuarea disfuncției renale. De asemenea, a fost raportată insuficiență renală acută funcțională, de obicei reversibilă.

La pacienții cu insuficiență renală sunt necesare scăderea dozei și/sau frecvenței administrării dozelor de *Enalapril* (vezi pct. 4.2 *Doze și mod de administrare*). Pacienții cu stenoză de arteră renală bilaterală sau pe rinichi unic funcțional prezintă creșterea concentrațiilor plasmatice ale ureei și creatininei, de obicei reversibile la întreruperea tratamentului.

La pacienții cu disfuncție renală preexistentă, inaparentă clinic, s-au observat creșteri tranzitorii și minore ale ureei și creatininei plasmatice când *Enalapril* se administrează concomitent cu diuretice. Pot fi necesare scăderea dozei și/sau întreruperea tratamentului cu *Enalapril* și/sau diuretice.

La vârstnici, înaintea inițierii tratamentului cu enalapril se recomandă evaluarea funcției renale. Inițial medicamentul se administrează în doze mici, care vor fi crescute treptat în funcție de răspunsul terapeutic, pentru a evita scăderea bruscă a tensiunii arteriale.

Hipersensibilitate/edem angioneurotic

Pacienții alergici la un inhibitor al enzimei de conversie, pot prezenta reactivitate imunologică încrucișată și pentru alți reprezentanți ai grupeii (vezi pct. 4.3 *Contraindicații*).

Pacienții cu antecedente de angioedem necorelat cu IECA prezintă un risc crescut de apariție a angioedemului la administrarea de IECA.

De asemenea, este necesară prudență la pacienții cu boli autoimune (lupus eritematos sistemic, sclerodermie) care prezintă un risc crescut de apariție a neutropeniei și agranulocitozei.

Reacții anafilactoide în timpul tratamentului de desensibilizare cu veninul de hymenoptera

Rar, au fost raportate reacții anafilactoide potențial letale la pacienții care urmează tratament cu IECA în timpul tratamentului de desensibilizare cu venin de hymenoptera (albine, viespii). Aceste reacții pot fi evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu IECA (24 ore) înainte de fiecare desensibilizare.

Pacienți hemodializați

Reacții anafilactoide au fost observate și la pacienții dializați la care se utilizează membrane cu permeabilitate mare, care primesc concomitent tratament cu IECA. La acești pacienți, trebuie avută în vedere utilizarea unui alt tip de membrană sau a altei clase de antihipertensive.

Chirurgie/anestezie

La pacienții care trebuie să suporte o intervenție chirurgicală sau în timpul anesteziei utilizând medicamente hipotensive, 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 creșterea volumului sanguin.

Potasiul seric

Dacă *Enalapril* este administrat concomitent cu diuretice care determină scăderea concentrației plasmatice a potasiului, hipokaliemia și hiperuricemia induse de diuretice pot fi atenuate (datorită ușoarei creșteri a concentrației plasmatice a potasiului la pacienții hipertensivi tratați cu enalapril). Factorii de risc pentru dezvoltarea hiperkaliemiei includ insuficiența renală, diabetul și utilizarea concomitentă de diuretice care economisesc potasiu (de exemplu spironolactonă, triameteren, amilorid) și suplimente de potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu.

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.

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).

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, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, 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).

Se va evita asocierea enalaprilului cu diuretice antialdosteronice sau săruri de potasiu (risc de hiperkaliemie).

Asocierea cu diuretice saluretice impune prudență, deoarece există risc de hipotensiune arterială marcată și insuficiență renală acută.

Se impune prudență în asocierea enalaprilului cu antidepresive triciclice și neuroleptice (crește riscul hipotensiunii arteriale ortostatice).

Antiinflamatoarele nesteroidiene pot reduce efectul antihipertensiv al enalaprilului prin inhibarea formării prostaglandinelor vasodilatatoare și retenție hidrosalină.

Glucocorticoizii pot diminua efectul antihipertensiv al enalaprilului prin retenție hidrosalină.

Simptomimeticele pot reduce efectul antihipertensiv al inhibitorilor enzimei de conversie.

Se recomandă prudență la pacienții diabetici tratați cu insulină sau sulfamide antidiabetice (crește riscul reacțiilor hipoglicemice).

Asocierea cu sărurile de litiu nu este recomandată, deoarece litemia poate atinge valori toxice; dacă administrarea celor două medicamente este absolut necesară, este obligatorie verificarea frecvență a litemiei și ajustarea dozelor.

Se recomandă evitarea asocierii inhibitorilor enzimei de conversie cu medicamente imunosupresoare (crește riscul deprimării funcției hematopoietice medulare).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina:

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

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 IECA 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 IECA 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 VIM SPECTRUM 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 VIM SPECTRUM 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

Enalapril poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, în special la începutul tratamentului (risc de hipotensiune arterială).

4.8 Reacții adverse

Hipotensiunea arterială și hipotensiunea arterială ortostatică reprezintă cele mai frecvente reacții adverse. Sunt favorizate de tratamentul diuretic, dieta hiposodată, insuficiența renală și vârsta înaintată. Hipotensiunea arterială asimptomatică nu necesită tratament specific și nu impune întreruperea tratamentului cu enalapril.

Tusea seacă însoțită sau nu de obstrucție nazală și bronhospasm sunt reacții adverse relativ frecvente, caracteristice grupei. Foarte rar poate să apară edem angioneurotic. Ocazional pot să apară cefalee, astenie, amețeli, anorexie, greață, vărsături, dureri abdominale, crampe musculare.

De asemenea, pot să apară reacții alergice: prurit, erupții cutanate, edem angioneurotic.

Fenomene de insuficiență renală funcțională, reversibilă la întreruperea tratamentului, sunt posibile mai ales la pacienții cu insuficiență cardiacă, la cei deshidratați și la cei tratați cu diuretice. La pacienții cu stenoză de arteră renală bilaterală sau pe rinichi unic funcțional și la cei cu coarctare de aortă, aceste fenomene pot fi severe.

Hiperkaliemia poate să apară ca urmare a scăderii secreției de aldosteron. Este mai frecventă la pacienții cu insuficiență cardiacă, hiponatremie, insuficiență renală și diabet zaharat. Riscul de hiperkaliemie impune întreruperea tratamentului concomitent cu diuretice antialdosteronice, întreruperea eventualei suplimentări a potasiului și corectarea hiponatremiei.

Reacții adverse hematologice apar foarte rar, dar sunt de mare gravitate. Pot să apară neutropenie sau agranulocitoză, mai frecvent la pacienții cu insuficiență renală, colagenoze (lupus eritematos sistemic, sclerodermie) sau la cei tratați cu imunosupresoare. La pacienții dializați și la cei cu transplant renal poate să apară anemie aplastică.

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 la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România.

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, fenomenul cel mai des întâlnit este hipotensiunea arterială.

Este necesară monitorizarea tensiunii arteriale, a funcției respiratorii, a potasiului seric și a diurezei. Se recomandă spălături gastrice, administrarea de cărbune activ și purgative. Dacă hipotensiunea arterială este severă, bolnavul trebuie așezat în decubit dorsal și se va administra ser fiziologic în perfuzie sau înlocuitori de plasmă. În cazurile severe se impun măsuri de susținere a funcțiilor vitale. Enalaprilatul poate fi eliminat prin hemodializă.

Clearance-ul prin hemodializă al enalaprilatului este de 38-62 ml/min, iar concentrația plasmatică a enalaprilatului, după 4 ore de dializă, este redusă cu 45-75%.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Maleatul de enalapril, substanța activă este o sare a enalaprilului, un derivat din doi aminoacizi, L-alanină și L-prolină. Enzima de conversie a angiotensinei (ECA) este o peptidază care catalizează conversia angiotensinei I în angiotensină II, o substanță care crește tensiunea arterială. După absorbție, enalaprilul este hidrolizat la enalaprilat, care inhibă ECA plasmatică și tisulară. Inhibiția 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 kinaza II. În acest mod, enalapril inhibă, de asemenea, degradarea bradikininei, o importantă peptidă vasopresoare. Rolul bradikininei în efectul terapeutic al enalaprilului nu a fost încă stabilit.

Enalaprilul este eficace în toate stadiile hipertensiunii arteriale, de la ușoară la severă.

IECA administrați la hipertensivi, scad tensiunea arterială sistolică și diastolică, atât în clinostatism cât și în ortostatism. Rezistența vasculară periferică totală scade, fără modificarea semnificativă a frecvenței și debitului cardiac, a presiunii la nivelul capilarelor pulmonare și a reflexelor vegetative circulatorii. La pacienții cu insuficiență cardiacă, scăderea rezistenței vasculare periferice datorită arteriolidilației, poate determina creșterea debitului cardiac, iar venodilația prin scăderea întoarcerii venoase poate ameliora dispneea. IECA previn hipertrofia ventriculului stâng la hipertensivi, întârziind dezvoltarea insuficienței cardiace. Administrați în perioada post-infarct miocardic acut, împiedică remodelarea ventriculară, scad frecvența altor infarcte și a episoadelor de angină instabilă, scad riscul aritmiilor ventriculare și scad mortalitatea.

La nivel renal, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei determină creșterea fluxului sanguin și a filtrării glomerulare și dilatarea arteriolelor glomerulare, îndeosebi a arteriolei postglomerulare. Este favorizată excreția de sodiu și apă și reținerea potasiului în organism. Inhibitorii enzimei de conversie pot reduce proteinuria la pacienții cu nefropatie diabetică și întârzie evoluția acesteia.

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 asocieră 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 pacienții 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.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Enalaprilul se absoarbe rapid din tractul gastro-intestinal. Proporția de absorbție este de 60%. Absorbția nu este influențată de prezența alimentelor. Concentrația plasmatică maximă a enalaprilului este atinsă în cursul primei ore.

După absorbție, enalaprilul este hidrolizat intensiv la enalaprilat, un inhibitor potent al ECA.

Enalaprilatul nu este metabolizat în continuare. Concentrația plasmatică maximă de enalapril se realizează după o oră de la administrare, iar cea de enalaprilat după 4 ore.

La pacienții cu insuficiență cardiacă, absorbția și metabolizarea enalaprilului sunt întârziate, iar volumul de distribuție este redus.

Timpul mediu de înjumătățire al enalaprilului, la administrare repetată, în condițiile realizării stării de echilibru, este de 11 ore.

Distribuție

Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 50 - 60%. Se distribuie bine în țesuturile organismului, traversează bariera fetoplacentară și se excretă în laptele matern.

Metabolizare

Principala cale de metabolizare a enalaprilului este conversia la enalaprilat. Timpul de înjumătățire plasmatică al enalaprilatului după doze multiple orale de enalapril este de 11 ore.

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, metabolizarea enalaprilului poate fi întârziată, fără afectarea proprietăților farmacodinamice.

Eliminare

Enalaprilatul este în principal eliminat prin rinichi. Componentele principale în urină sunt enalaprilat (aproximativ 40% din doză) și enalapril sub formă neschimbată (aproximativ 20%).

Eliminarea este de asemenea întârziată la pacienții cu insuficiență renală, de aceea este necesară ajustarea dozelor în funcție de valorile clearance-ului creatininei, în special în insuficiență renală severă

Enalaprilatul poate fi eliminat din circulație prin hemodializă.

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, metabolizarea enalaprilului poate fi întârziată, fără afectarea proprietăților farmacodinamice.

Proprietățile farmacocinetice pot fi modificate la pacienții vârstnici, mai mult datorită bolilor asociate decât datorită vârstei înaintate. La acești pacienți, tratamentul trebuie inițiat cu doze mici.

Proprietățile farmacocinetice ale enalaprilului nu sunt modificate la pacienții fumători sau alcoolici.

Enalaprilul administrat concomitent cu furosemid sau hidroclorotiazidă, nu afectează proprietățile farmacocinetice ale acestora.

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 μg/l (interval 0,54 până la 5,9 μg/L) la

4-6 ore după administrare. Valoarea medie a concentrației maxime de enalaprilat a fost 1,7 µg/l (interval 1,2 până la 2,3 µg/l); concentrațiile maxime s-au înregistrat 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 µg/l după 4 ore de la administrare și o concentrație maximă de enalaprilat de 0,75 µg/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 µg/l și respectiv 0,63 µg/l. Concentrațiile de enalaprilat din lapte au fost nedetectabile (<0,2 µg/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

Nu sunt disponibile.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Amidonglicolat de sodiu tip A
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 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 OPA-Al-PVC/Al 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

S.C. VIM SPECTRUM SRL,
Șos. Sighișoarei nr. 409, Târgu Mureș (Corunca), România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12405/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Septembrie 1998

Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.