

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Eneas 10 mg/20 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține maleat de enalapril 10 mg și nitrendipină 20 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 63,58 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate

Comprimate alungite, biconvexe, marcate cu „E/N” pe o parte, de culoare galbenă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la pacienții la care tensiunea arterială nu este controlată adecvat prin administrarea de enalapril sau nitrendipină în monoterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

La inițierea tratamentului se recomandă ajustarea dozei în funcție de pacient. În funcție de simptomatologia clinică, atunci când este cazul se poate trece de la monoterapie la administrarea unei combinații fixe.

Adulți, inclusiv persoanele în vârstă:

Doza recomandată este de un comprimat pe zi.

Pacienți cu insuficiență hepatică :

ENEAS este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară spre moderată, administrarea sub formă de monoterapie a enalapril sau nitrendipină nu este contraindicată, dar nu există experiență privind administrarea ENEAS. De aceea, dacă administrarea ENEAS este indicată la acești pacienți, trebuie să se facă cu precauție (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență renală:

ENEAS este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance la creatinină sub 10 ml/minut) sau la pacienții hemodializați (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Copii și adolescenți:

Nu există date privind administrarea ENEAS la copii și adolescenți și, de aceea, nu trebuie administrat.

Comprimatele trebuie înghițite întregi, fără a fi mestecate sau zdrobite, cu o cantitate suficientă de apă.

4.3 Contraindicații

ENEAS nu trebuie utilizat în următoarele cazuri :

Hipersensibilitate la enalapril, nitrendipină sau excipienții enumerați la pct. 6.1.

Antecedente de angioedem asociat administrării de inhibitori ai ECA sau edem angioneurotic idiopatic/ereditar.

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

Pacienți cu situație hemodinamică instabilă, în special șoc cardiovascular, insuficiență cardiacă acută, sindrom coronarian acut, accident vascular acut.

Pacienți cu stenoză uni sau bilaterală de arteră renală, cu un singur rinichi

Stenoză hemodinamică importantă de valvă mitrală sau aortică și cardiomiopatie hipertrofică.

Pacienți cu insuficiență hepatică severă.

Insuficiență renală cu sau fără hemodializă (clearance-ul creatininei < 10 ml/min).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Angioedem

Angioedemul facial, al extremităților, buzelor, mucoaselor, limbii, epiglotei și/sau laringelui pot apare la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, în special în prima săptămână de tratament. S-au observat foarte rar cazuri severe de angioedem după tratamentul de durată cu inhibitori ai ECA. Tratamentul trebuie întrerupt imediat.

Angioedemul limbii, epiglotei sau laringelui poate fi fatal. Terapia de urgență trebuie instituită.

Pacientul trebuie spitalizat și observat timp de 12 până la 24 de ore, externarea acestuia făcându-se după dispariția completă a simptomatologiei.

Neutropenie/Agranulocitoză

S-au observat rare cazuri de neutropenie/agranulocitoză, trombocitopenie și anemie la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA. La pacienții cu funcție renală normală sau fără alți factori favorizanți, neutropenia poate apărea foarte rar.

Enalapril trebuie administrat cu extremă precauție, la pacienții cu boli vasculare de colagen, terapie imunosupresoare, tratament cu alopurinol sau procainamidă sau combinații ale acestor factori agravanți, mai ales atunci când există o funcție renală modificată. Dacă tratamentul cu ENEAS la acești pacienți este instituit, trebuie să se țină cont de monitorizarea numărului de leucocite. În timpul tratamentului toți pacienții trebuie avizați să semnaleze orice semn de infecție. ENEAS trebuie întrerupt dacă apare neutropenia (neutrofile mai puțin de 1000/mm³).

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală, funcția renală trebuie monitorizată mai ales în prima săptămână de tratament cu inhibitori ai ECA. O atenție deosebită trebuie acordată la pacienții cu sistemului renină-angiotensină activat.

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei peste 30 ml/min ; creatinină serică ≤ 3mg/ml) doza nu trebuie titrată, cu toate că funcția renală trebuie monitorizată.

La un număr limitat de pacienți s-a observat că apariția hipotensiunii arteriale datorită începerii tratamentului cu inhibitori ai ECA poate conduce la o ușoară deteriorare a funcției renale. În aceste circumstanțe, cazurile de insuficiență renală acută sunt în general reversibile.

Nu există experiență în legătură cu administrarea ENEAS la pacienții cu transplant renal recent.

Proteinuria

La pacienții cu insuficiență renală preexistentă, proteinuria poate apare rar în timpul tratamentului cu ENEAS. La pacienții cu proteinurie clinic relevantă ($> 1 \text{ g/zi}$), ENEAS poate fi utilizat după o evaluare risc/beneficiu atentă și monitorizarea parametrilor clinici și chimici de laborator.

Insuficiență hepatică

Monoterapia cu enalapril sau nitrendipină nu este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, dar nu există date privind administrarea ENEAS în aceste cazuri și de aceea, dacă tratamentul este indicat, trebuie să se facă cu precauție. ENEAS este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Timpul de eliminare al nitrendipinei poate fi prelungit datorită insuficienței hepatice, în special la persoanele în vârstă, acest fapt putând determina o hipotensiune arterială inițială.

S-au descris câteva cazuri izolate de sindrom hepatic, începând cu icter colestatic, ce progresează apoi către necroză hepatică și deces. În cazul apariției icterului și a creșterii accentuate a enzimelor hepatice, este necesară întreruperea terapiei și monitorizarea pacienților.

Pacienți cu hipertensiune renovasculară/stenoză de arteră renală (vezi pct 4.3)

Există un risc crescut de hipotensiune arterială și insuficiență renală atunci când se administrează un tratament cu inhibitori ai ECA la pacienți având hipertensiune renovasculară, stenoză arterială preexistentă renală bilaterală sau unilaterală cu rinichi unic funcțional. Pierderea funcției renale poate fi asociată cu o ușoară modificare a creatininei serice, chiar și la pacienții cu stenoză renală unilaterală.

Hiperkaliemie

Inhibitorii ECA pot produce creșterea potasiului seric, în special la pacienții cu insuficiență renal și/sau insuficiență cardiacă. Astfel că administrarea de diuretice care inhibă eliminarea potasiului sau a suplimentelor cu potasiu nu este recomandată. Dacă este necesară administrarea concomitentă a acestora, atunci trebuie instituită monitorizarea nivelului potasiului seric.

Hipotensiune arterială

În anumite cazuri, ENEAS poate determina hipotensiune ortostatică, crescând riscul pacienților prin activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, cum ar fi depleția de sare sau de lichide datorită administrării de diuretice, a unei diete cu conținut scăzut de sare, hemodializă, diaree sau vomă ; reducerea funcției ventriculului stâng ; hipertensiune renovasculară. Depleția de săruri sau de lichide trebuie corectată în primul rând la acești pacienți. Simptomele hipotensiunii arteriale pot apărea la pacienții cu insuficiență cardiacă, cu sau fără insuficiență renală. Debutul hipotensiunii arteriale la acești pacienți este mai probabil să apară în cazul unui grad major de insuficiență cardiacă, prin administrarea unei doze mari de diuretice de ansă, asociată cu hiponatremie sau insuficiență renală. Acești pacienți trebuie strict monitorizați la începutul tratamentului. Aceste considerații se aplică în mod special pacienților cu boală cardiacă ischemică sau cerebro-vasculară, la care o reducere excesivă a tensiunii arteriale poate crește riscul de infarct de miocard sau accident cerebro-vascular.

Dacă hipotensiunea arterială apare, pacientul trebuie așezat în poziție de decubit și, dacă este necesar, se recurge la administrarea intravenoasă a unei soluții saline izotonice. Răspunsul hipotensor tranzitoriu nu este o contraindicație pentru continuarea tratamentului cu ENEAS, administrarea acestuia neavând în general astfel de reacții adverse odată ce volumul plasmatic și tensiunea arterială s-a restabilit.

Obstrucția debitului sangvin al ventriculului stâng

La pacienții cu obstrucția debitului sangvin al ventriculului stâng, inhibitorii ECA trebuie folosiți cu precauție. Dacă obstrucția este relevantă din punct de vedere hemodinamic, maleatul de enalapril este contraindicat (vezi pct. 4.3).

Tuse

În timpul tratamentului cu ENEAS poate să apară o tuse uscată și neproductivă care dispare după întreruperea tratamentului.

Hiperaldosteronism primar

Ca regulă generală, pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund la tratamentul cu agenți antihipertensivi, acest efect bazându-se pe inhibiția sistemului renină-angiotensină. Astfel că administrarea de maleat de enalapril nu este recomandată.

Pacienți cu hemodializă

Administrarea ENEAS concomitent cu utilizarea de polimembrane (acrilonitril, sodiu-2-metilalil sulfonat) de flux crescut (de exemplu AN 69) la pacienții cu hemodializă poate conduce la apariția unor reacții anafilactice precum edemul facial, roșeață, hipotensiune și dispnee. Simptomele apar de obicei în primele minute de la începerea hemodializei. De aceea se recomandă evitarea acestei combinații. ENEAS este contraindicat la pacienții cu hemodializă.

Reacții anafilactoide în timpul LDL aferezei/desensibilizării la himenoptere

Pacienții tratați cu inhibitori ai ECA care urmează un tratament de afereză LDL (lipoproteine de densitate joasă) cu dextran sulfat, pot prezenta reacții anafilactoide cu potențial letal. Pacienții cu hipersensibilitate la toxinele insectelor care se află sub tratament de desensibilizare (tratament imunosupresor specific) la toxinele insectelor (înțepătura de albină sau viespe), pot prezenta un risc crescut de reacții anafilactice (hipotensiune arterială, dispnee, vomă și alergii cutanate) cu potențial letal, în urma tratamentului cu un inhibitor al ECA. Dacă afereza LDL sau imunoterapia specifică (desensibilizarea) împotriva toxinelor insectelor este totuși necesară, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie înlocuit temporar cu un alt medicament pentru hipertensiune arterială sau insuficiență cardiacă.

Chirurgie/Anestezie

La pacienții care suferă intervenții chirurgicale majore sau în timpul anesteziei cu substanțe ce pot induce hipotensiunea arterială, enalaprilul blochează formarea angiotensinei II indusă de eliberarea compensatorie de renină. În aceste cazuri, dacă hipotensiunea arterială apare și se presupune a se datora mecanismului menționat anterior, ea trebuie corectată prin creșterea volumului plasmatic.

Fertilitate

În cazuri izolate, de fertilizare *in vitro*, antagoniștii de calciu precum nitrendipina au fost asociați cu modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoidului, ceea ce conduce la modificarea funcției spermatice. La bărbați au fost raportate în mod repetat cazuri de eșec de fertilizare *in vitro* de cauză paternă; în aceste cazuri când nu există o altă explicație, tratamentul cu antagoniști de calciu trebuie considerat ca o posibilă cauză.

Sarcina:

Tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (inhibitori ai ECA) nu trebuie început în timpul sarcinii. În cazul în care continuarea tratamentului cu inhibitori ai 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 inhibitori ai ECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Diferențe etnice

Ca și în cazul altor inhibitori ai ECA, enalaprilul, unul dintre componentele combinației fixe a ENEAS pare să fie mai puțin eficient în scăderea tensiunii arteriale la persoanele de culoare, probabil datorită

unei prevalențe crescute a concentrației plasmatice de renină scăzute la persoanele hipertensive de culoare.

Atenționări asupra excipienților

Pacienții care prezintă probleme ereditare de intoleranță la galactoză, deficiență de lactază sau sindrom de malabsorbție glucoză-galactoză, nu trebuie să ia acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul antihipertensiv al ENEAS poate fi potențat de alte medicamente hipertensive, precum diureticele, agenții blocați alfa și beta (prazosin).

Următoarele interacțiuni pot fi cauzate de una dintre substanțele active ale produsului:

Enalapril maleat

Suplimente de potasiu și diuretice ce împiedică eliminarea potasiului: asemănător celorlalți inhibitori ai ECA, poate diminua pierderile de potasiu determinate de diuretice. Diureticele ce împiedică eliminarea potasiului, suplimentele de potasiu sau alte medicamente pot crește nivelul potasemiei (heparină etc), având un efect aditiv asupra potasiului seric, în special la pacienții cu funcție renală modificată.. Dacă se recomandă asocierea concomitentă a acestora, administrarea se va face cu precauție și cu monitorizarea atentă a potasemiei (vezi pct. 4.4).

Litiu: Administrarea concomitentă a litiului asociat tratamentului cu enalapril nu este recomandată, datorită riscului major de neurotoxicitate severă, prin creșterea nivelului seric al litiului. Dacă se asociază sărurile de litiu cu ENEAS nivelul seric al litiului trebuie monitorizat permanent.

Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS): Administrarea asociată cu medicamente AINS poate determina un efect aditiv în privința creșterii potasemiei sau scăderii funcției renale. Aceste efecte de agravare a funcției renale prin acțiune asupra filtrării glomerulare, pot apărea cu precădere la persoanele în vârstă sau deshidratate.

Antidiabetice orale : Administrarea de enalapril poate potența efectul hipoglicemiant al antidiabeticelor orale, astfel că monitorizarea nivelului glicemiei trebuie intensificată.

Baclofen : Poate crește efectul antihipertensiv și de aceea tensiunea arterială trebuie monitorizată și doza administrată trebuie ajustată corespunzător.

Antipsihotice : Administrarea concomitentă a acestor medicamente poate induce hipotensiune posturală.

Antidepresive: Administrarea concomitentă a antidepresivelor ciclice poate induce hipotensiune posturală.

Alopurinol, citostatice sau agenți imunosupresori, corticosteroizi sistemici sau procainamidă: Administrarea asociată cu ENEAS, asemănător altor inhibitori ai ECA, poate conduce la creșterea riscului de leucopenie.

Combinatii ce trebuie luate în considerație

Amifostină: Crește efectul antihipertensiv al ENEAS.

Nitrendipină

Cimetidină și ranitidină

Cimetidina și, într-o mai mică măsură, ranitidina, pot crește nivelul plasmatic al nitrendipinei, dar relevanța clinică a acestor efecte nu este cunoscută.

Digoxină

Enalapril, asociat cu digoxina, nu a evidențiat efecte clinice adverse. Administrarea simultană de nitrendipină și digoxină a determinat o creștere plasmatică a digoxinei. De aceea, pacienții trebuie urmăriți cu atenție, atât din punct de vedere al nivelului plasmatic al digoxinei, cât și din punct de vedere a simptomatologiei de supradozaj cu digoxină.

Relaxante musculare

Administrarea nitrendipinei poate potența durata și intensitatea efectelor relaxantelor musculare (pancuroniu).

Sucul de grapefruit inhibă metabolismul oxidativ al nitrendipinei. Ingestia simultană a sucului de grapefruit crește concentrația plasmatică a nitrendipinei, ceea ce duce la o creștere a efectului hipotensor.

Nitrendipina este metabolizată la nivelul sistemului enzimatic citocrom P 450 3A4, localizat la nivel intestinal și hepatic. Substanțele care induc acest sistem enzimatic, cum ar fi anticonvulsivantele (fenitoină, fenobarbital, carbamazepină) și rifampicina pot determina o reducere majoră a biodisponibilității nitrendipinei. Mai mult, substanțele active care inhibă acest sistem enzimatic (imidazolii cu acțiune antifungică precum itraconazol și alții) pot determina o creștere a concentrației plasmatice a nitrendipinei.

Beta-blocante adrenergice

Nitrendipina și beta-blocantele au efecte sinergice, acestea observându-se cu precădere la pacienții la care reacțiile vasculare simpatice nu pot fi compensate de un tratament betablocant adițional. De aceea, această asocieră trebuie urmărită cu atenție.

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 inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei 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 ENEAS 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 ENEAS 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

Administrarea ENEAS poate produce anumite reacții adverse, care să reducă starea de concentrare și să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Acest fapt este important mai ales

la începutul tratamentului, când tratamentul este modificat sau odată cu consumul de alcool dar sunt necesare măsuri speciale de precauție și în timpul tratamentului când se obține un răspuns terapeutic satisfăcător.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții tratați cu ENEAS sunt similare celor descrise pentru fiecare component activ în parte.

Cele mai frecvente reacții adverse (1-10%) sunt : roșeață, edem, durere de cap și tuse. Reacții adverse mai puțin frecvente (0,1-1%) : amețală, tahicardie, rash eritematos, greață, dispepsie și hipotensiune. Reacții adverse foarte rare (<0,01%) posibil legate de administrarea ENEAS au fost raportate în studii clinice: cazuri izolate de astenie, hipotermie, palpitații, ischemie periferică, hematurie, faringită, traheită, dispnee, distensie abdominală, enzime hepatice crescute, hipokalemie, somnolență, parestezii, tremor și crampe abdominale.

Reacții adverse observate în urma monoterapiei cu unul dintre cele două componente active ale ENEAS:

Enalapril

Sistemul cardiovascular:

Ocazional : în special la începutul terapiei și la pacienții cu deficiență de sare și/sau lichide, insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială severă sau renală, dar și după o doză crescută de maleat de enalapril și/sau diuretice poate apare hipotensiune, și/sau hipotensiune de ortostatism însoțită de simptome precum amețală, senzație de slăbiciune, scăderea acuității vizuale, foarte rar modificări ale stării de conștiență (sincope).

Cazuri izolate : în asocierie cu scăderii tensiunii arteriale s-au observat : tahicardie, palpitații, aritmii cardiace, bradicardii atriale, fibrilații atriale, durere toracică, angina pectoris, infarct de miocard, accident ischemic tranzitoriu, accident cerebro-vascular. S-au mai observat : stop cardiac, embolism și infarct pulmonar, edem pulmonar.

Sistemul renal:

Ocazional : S-a observat în rare cazuri apariția sau intensificarea tulburărilor funcției renale, iar în cazuri izolate s-a ajuns până la insuficiența renală acută.

Foarte rar : oligurie, proteinurie, în unele cazuri cu deteriorarea concomitentă a funcției renale, durere lombară.

Sistemul respirator:

Ocazional : Tuse uscată, gât inflammat, răgușeală și bronșită.

Rareori s-au observat cazuri de dispnee, sinuzită, rinită.

Cazuri izolate : bronhospasm/astm, infiltrate pulmonare, stomatită, glosită, gură uscată, pneumonie, angioedem al laringelui, faringelui și/sau limbii cauzate de obstrucția căilor aeriene în cazuri individuale, mai ales la populația de culoare.

Sistemul gastrointestinal/hepatic:

Ocazional : au fost observate cazuri de greață, dureri la nivelul părții superioare a abdomenului și tulburări digestive.

Rar : s-au observat cazuri de stări de vomă, constipație, diaree și pierderea apetitului.

Cazuri izolate : tulburări hepatice, hepatită, insuficiență hepatică, pancreatită, ileus, stomatită, glosită, sindrom de icter colestatic cu progresie spre necroză hepatică cu deces în unele cazuri.

Sistemul endocrin :

Cazuri izolate : Ginecomastie.

Epidermă, sistem circulator periferic:

Ocazional : reacții cutanate alergice, precum exantema.

Rar : prurit, urticarie, edem angioneurotic cu implicarea buzelor, feței și/sau extremităților.

Cazuri izolate: reacții cutanate severe, cum ar fi: pemfigus, eritem multiform, dermatită exfoliantă, sindrom Steven-Johnson sau necroliză epidermică toxică; modificări asemănătoare psoriasis-ului, fotosensibilitate, roșeață, diaforeză, alopecie, onicoliză și agravarea sindromului Raynaud.

Simptomatologia cutanată poate fi însoțită de febră, mialgii/miozită, artralgii/artrită, vasculită, serozită, eozinofilie, leucocitoză, creșterea ESR și a titrurilor ANA.

Dacă este suspectată o reacție cutanată severă tratamentul trebuie întrerupt.

Sistemul nervos:

Ocazional: oboseală, dureri de cap.

Rar: amețeală, depresie, tulburări ale somnului, neuropatie periferică cu parestezii, impotență, tulburări de echilibru, crampe musculare, confuzie și nervozitate.

Organe senzoriale

Rar : tinitus, vedere încețoșată, modificări gustative sau pierderea tranzitorie a gustului, anosmie, ochi uscați și lăcrimare.

Parametri de laborator:

Ocazional : scăderea hemoglobinei, hematocritului, trombocitelor și leucocitelor.

Rar : în special la pacienții cu funcție renală alterată, boli de colagen sau la cei tratați cu alopurinol, procainamidă sau imunosupresoare s-au observat anemie, trombocitemie, neutropenie, eozinofilie (cazuri izolate de agranulocitoză sau pancitopenie); în special la pacienții cu insuficiență renală, insuficiență cardiacă severă și hipertensiune renovasculară s-a observat o creștere a concentrației serice de uree, creatinină și potasiu, și o scădere a concentrației serice de sodiu, hiperkalemie (la pacienții diabetici), precum și o creștere a excreției de albumină în urină.

Cazuri izolate : hemoliză/anemie hemolitică (în asociere cu deficiență de G-6-PDH), creșterea bilirubinei și a enzimelor hepatice.

Nitrendipină

Reacții adverse generale

Ocazional: astenie și simptome de gripă.

Sistemul cardiovascular

Ocazional: aritmii, tahicardie, palpitații, edem periferic, roșeață, vasodilatație.

Rar: hipotensiune, angina pectoris, durere toracică.

Sistemul digestiv

Ocazional: greață și diaree.

Rar: dureri abdominale, constipație, dispepsie, stare de vomă.

Cazuri izolate : hiperplazie gingivală.

Sistemul endocrin

Cazuri izolate: ginecomastie.

Sistemul hematologic

Cazuri izolate: leucopenie și agranulocitoză.

Sistemul musculo-scheletal

Rar : mialgii.

Sistemul nervos central

Ocazional : dureri de cap.

Rar : nervozitate, parestezii, tremor și vertij.

Sistemul respirator

Rar: dispnee.

Sistemul cutanat

Rar: mâncărimi, rash, urticarie.

Organe senzoriale

Rar : modificări de vedere.

Sistemul urogenital

Cazuri izolate : creșterea frecvenței micțiunilor, poliurie.

Parametri de laborator

Cazuri izolate: creșterea enzimelor hepatice.

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

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu s-au raportat cazuri de supradozare privind această asociere. Manifestarea cea mai probabilă a supradozării cu ENEAS este hipotensiunea arterială.

Tratament

Detoxifiere primară prin lavaj gastric și administrarea de substanțe absorbante și/sau sulfat de sodiu (dacă este posibil, în primele 30 de minute). Funcțiile vitale trebuie monitorizate cu atenție.

Dacă hipotensiunea arterială apare, pacientul trebuie așezat în poziția culcat pe spate și trebuie luată în considerare administrarea rapidă de soluții saline și echilibrarea hidrică. Dacă nu se obține un răspuns, trebuie avută în vedere administrarea intravenoasă de catecolamină. De asemenea, trebuie avut în vedere tratamentul cu angiotensină II. Bradicardia și reacțiile vagale trebuie tratate prin administrarea de atropină. Uneori poate fi necesară folosirea unui pace-maker.

Concentrația plasmatică de electroliți și creatinină trebuie monitorizată cu atenție. Enalaprilul este dializabil la un debit de 62 ml/minut, dar folosirea unei membrane de poliacrilonitril trebuie evitată. (vezi pct. 4.4).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori ai ECA și blocante ale canalelor de calciu, combinații, codul ATC C09BN1.

Cele două substanțe active ale ENEAS au acțiuni antihipertensivă complementară.

ECA este o peptidil dipeptidază ce catalizează conversia angiotensinei I în angiotensină II. Odată absorbit, enalaprilul este transformat prin hidroliză în enalaprilat, o substanță ce inhibă activitatea ECA. Această inhibiție determină o reducere a angiotensinei II plasmatică, ceea ce conduce la o creștere a activității reninei plasmatică (prin supresia mecanismului retroactiv negativ de eliberare a reninei) și o reducere a secreției de aldosteron. În timp ce se presupune că mecanismul prin care enalaprilul reduce tensiunea arterială, se realizează în mod prioritar prin inhibiția sistemului renină-angiotensină-aldosteron, care joacă un rol important în reglarea tensiunii arteriale, enalaprilul are o acțiune antihipertensivă chiar și în cazurile de hipertensiune arterială în care nivelul plasmatic al reninei este scăzut.

Administrarea prelungită de enalapril la pacienții cu hipertensiune arterială esențială și funcție renală modificată poate determina o îmbunătățire a funcției renale prin creșterea ratei de filtrare glomerulară.

Nitrendipina este un antagonist al canalelor de calciu, de tipul dihidropiridină 1-4, ce are ca efect scăderea tensiunii arteriale. Mecanismul de acțiune al nitrendipinei constă în inhibiția fluxului de ioni de calciu, la nivelul țesutului muscular neted din peretele vascular. Această acțiune are următoarele efecte farmacologice : protecția țesuturilor musculare împotriva unui flux crescut de ioni de calciu, inhibiția contracțiilor musculare din peretele vascular ce depind de nivelul calciului, reducerea rezistenței vasculare periferice, reducerea hipertensiunii arteriale patologice și un efect moderat natriuretic, în special la începutul tratamentului.

În studiile clinice de fază III, realizate cu ENEAS la pacienții cu hipertensiune arterială care nu răspund la monoterapia cu 10 mg de enalapril sau cu 20 mg de nitrendipină, eficacitatea cea mai mare a ENEAS s-a observat în reducerea tensiunii arteriale atât sistolice cât și diastolice, precum și în rata de răspuns la tratament.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Enalaprilul, administrat pe cale orală, este rapid absorbit și atinge concentrația plasmatică maximă în aproximativ 1 oră. Cantitatea absorbită reprezintă 60% din doza administrată și nu este influențată de ingestia de alimente. Acesta se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 50-60%.

După absorbție, enalaprilul este rapid modificat prin hidroliză, în enalaprilat, un inhibitor puternic al enzimei ce catalizează conversia angiotensinei. Enalaprilatul atinge o concentrație plasmatică la 3 până la 4 ore de la administrarea orale a unei doze de enalapril. Enalaprilatul este excretat în special pe cale renală, principalul metabolit în urină este enalaprilatul, care reprezintă aproximativ 40% din doza administrată și enalapril în formă nemodificată. Enalaprilatul pare a fi principalul și singurul component rezultat în urma transformării metabolice a enalaprilului.

Curba concentrației serice indică o fază terminală prelungită, aparent asociată cu legarea lui de ECA. La persoanele cu funcție renală normală, concentrația serică de enalaprilat atinge un nivel de echilibru în a 4-a zi de la administrarea orală de enalapril. Timpul de înjumătățire al enalaprilatului, după administrarea orală a unor doze repetate de enalapril este de 11 ore. Procentul de absorbție și hidroliză a enalaprilului este similar la toate dozele terapeutice recomandate.

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 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 $\mu\text{g/l}$ 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 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.

Nitrendipina este rapid și complet absorbită (88%). Concentrația plasmatică maximă se atinge între 1-3 ore de la administrare.

Biodisponibilitatea este de 20-30%, datorită unei metabolizări considerabile la nivel hepatic. Nitrendipina se leagă de proteinele plasmatică (albumina) între 96-98% și de aceea nu este dializabilă. Volumul de distribuție în starea de echilibru este de aproximativ 5-9 l/kg, astfel că hemoperfuzia și plasmafereza nu sunt eficiente.

Nitrendipina este metabolizată aproape complet la nivel hepatic în special prin procese oxidative. Metaboliții rezultați sunt inactivi. Mai puțin de 0,1% din doza orală administrată este excretată în urină sub formă nemodificată. Nitrendipina este eliminată în special pe cale renală, sub formă de metaboliți (77% din doza administrată), iar restul este eliminat pe cale biliară, în fecale.

Timpul de înjumătățire al nitrendipinei este de 8-12 ore. Nu s-au observat acumulări ale substanței active sau metaboliților. La pacienții cu boli hepatice cronice s-a observat un nivel plasmatic crescut, datorită faptului că nitrendipina este eliminată în special prin metaboliți. În orice caz, nu este necesară titrarea dozei la pacienții cu funcție renală modificată.

În cazul studiilor de interacție efectuate pe voluntari sănătoși, la care s-a administrat enalapril și nitrendipină concomitent, nu s-au observat interacții pentru nitrendipină. Biodisponibilitatea enalaprilatului a fost ușor crescută după administrarea combinației, dar se pare că nu are nici o relevanță clinică. Spre deosebire de administrarea concomitentă de enalapril și

nitrendipină la doze stabilite prin decizia liberă a medicului, prin administrarea unei combinații fixe, biodisponibilitatea nitrendipinei este crescută.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu există studii de siguranță farmacologică, de genotoxicitate, carcinogeneză și de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate cu asocierea enalaprilat și nitrendipină (1:2).

În studiile de toxicitate cu o singură doză sau cu doze repetate, realizate la șobolani și câini, cu enalapril și nitrendipină (1:1) la doze tolerabile, nu s-au observat diferențe în ceea ce privește debutul efectelor toxice după administrarea celor două substanțe concomitent, comparat cu efectele toxice descrise pentru fiecare ingredient activ administrat separat.

Enalaprilul și nitrendipina sunt substanțe active cunoscute cu eficacitate terapeutică bine stabilită, care nu prezintă până în prezent efecte carcinogenice sau mutagene astfel că această asociere nu poate avea un risc potențial adăugat.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hidrogenocarbonat de sodiu
Celuloză microcristalină PH 102
Amidon de porumb
Laurilsulfat de sodiu
Povidonă K 30
Stearat de magneziu
Lactoză monohidrat

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Blister
3 ani

Folie
2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PA-PVC-Al/Al a câte 10 comprimate.
Cutie cu 3 blistere din PA-PVC- Al/Al a câte 10 comprimate.
Cutie cu 5 blistere din PA-PVC- Al/Al a câte 10 comprimate.
Cutie cu 6 blistere din PA-PVC- Al/Al a câte 10 comprimate.
Cutie cu 10 blistere din PA-PVC- Al/Al a câte 10 comprimate.
Cutie cu 30 blistere din PA-PVC- Al/Al a câte 10 comprimate.
Cutie cu 50 blistere din PA-PVC- Al/Al a câte 10 comprimate.

Cutie cu 2 folii din Al/Al a câte 10 comprimate.
Cutie cu 3 folii din Al/Al a câte 10 comprimate.
Cutie cu 5 folii din Al/Al a câte 10 comprimate.
Cutie cu 6 folii din Al/Al a câte 10 comprimate.
Cutie cu 10 folii din Al/Al a câte 10 comprimate.
Cutie cu 30 folii din Al/Al a câte 10 comprimate.
Cutie cu 50 folii din Al/Al a câte 10 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GALENICA S.A.
Elefterias 4, 14564 Kifissia, Grecia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13337/2020/01-14

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iulie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2020

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