

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Enap 1,25 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml soluție injectabilă/perfuzabilă (1 fiolă) conține enalaprilat 1,25 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

alcool benzilic (9 mg/1 ml), sodiu (2,5 mg/1 ml).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă

Soluția injectabilă/perfuzabilă este clară, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială, în cazul în care tratamentul oral nu este posibil.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

Adulți

Doza uzuală pentru tratamentul hipertensiunii arteriale este de 1 fiolă (1,25 mg) la interval de 6 ore.

La trecerea de la terapia orală cu enalapril la tratamentul parenteral cu enalaprilat, doza recomandată este de 1 fiolă (1,25 mg) la interval de 6 ore.

Enap soluție injectabilă/perfuzabilă trebuie administrat lent, intravenos, într-o perioadă de cel puțin 5 minute. Poate fi, de asemenea, administrat prin dizolvare în 50 ml glucoză 5%, soluție de clorură de sodiu 0,9% (ser fiziologic), glucoză 5% în soluție de clorură de sodiu 0,9%, sau glucoză 5% în soluție Ringer lactat.

La pacienții cărora li se administrează diuretice, doza inițială este de ½ fiolă (0,625 mg). Dacă după o oră răspunsul clinic este neadecvat, se poate repeta aceeași doză, iar tratamentul va fi continuat după 6 ore cu doza întreagă (1 fiolă la interval de 6 ore).

Tratamentul cu enalaprilat durează, de obicei, 48 ore. Ulterior, pacientul va continua tratamentul cu enalapril. La trecerea de la terapia parenterală cu enalaprilat la tratament oral cu enalapril, doza inițială recomandată este de 5 mg pe zi, pentru pacienții în tratament inițial cu 1 fiolă (1,25 mg) de enalaprilat la interval de 6 ore.

La nevoie, doza poate fi crescută. La pacienții tratați inițial cu o jumătate din doza obișnuită de enalaprilat (0,625 mg), doza orală recomandată este de 2,5 mg enalapril pe zi.

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienții cu clearance-ul creatininei $>0,5$ ml/s (30 ml/min, creatininemie de până la 265 $\mu\text{mol/l}$), doza inițială este de 1 fiolă (1,25 mg) la interval de 6 ore.

La pacienții cu clearance-ul creatininei $<0,5$ ml/s (30 ml/min, creatininemie >265 $\mu\text{mol/l}$), doza inițială este de $\frac{1}{2}$ fiolă (0,625 mg). Dacă după o oră răspunsul clinic este neadecvat, se poate repeta aceeași doză, iar tratamentul va fi continuat după 6 ore cu doza întreagă (1 fiolă la interval de 6 ore).

Doza în hemodializă

Enalaprilatul este dializabil. În zilele fără dializă, doza trebuie ajustată în funcție de valorile tensiunii arteriale.

La pacienți hemodializați, doza recomandată este de $\frac{1}{2}$ fiolă (0,625 mg) la interval de 6 ore.

Persoane vârstnice

La vârstnici, doza administrată depinde de funcția renală (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani

Siguranța și eficacitatea Enap soluție injectabilă/perfuzabilă la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

Mod de administrare

Enap soluție injectabilă/perfuzabilă se administrează intravenos, în urgențe medicale sau în cazul în care tratamentul oral nu este posibil.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la enalapril, enalaprilat, la alți inhibitori ECA sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Antecedente de angioedem apărut la administrarea altor inhibitori ECA.
- Angioedem ereditar sau de orice cauză.
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Administrarea concomitentă 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).
- Administrarea concomitentă cu terapia cu sacubitril/valsartan. Enap soluție injectabilă/perfuzabilă nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore de la ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi și pct. 4.4 și 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipotensiune arterială simptomatică

Hipotensiunea arterială simptomatică apare rareori la pacienții cu hipertensiune arterială necomplicată. La pacienții hipertensivi în tratament cu Enap soluție injectabilă/perfuzabilă, hipotensiunea arterială simptomatică apare, mai ales, în cazul unui volum plasmatic scăzut, de exemplu, în urma unui tratament diuretic, restricție de sare, după dializă, diaree sau vărsături (vezi pct. 4.5 și 4.8). La pacienții cu insuficiență cardiacă, cu sau fără insuficiență renală asociată, poate apărea hipotensiunea arterială simptomatică. Aceasta apare mai ales la pacienții cu stadii de insuficiență renală funcțională. La acești pacienți, tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală, iar pacienții vor fi urmăriți cu atenție la ajustarea dozelor de Enap soluție injectabilă/perfuzabilă și/sau diuretic. Aceleași proceduri vor fi aplicate pacienților cu ischemie cardiacă sau boală cerebrovasculară la care poate apărea o hipotensiune arterială semnificativă în cazul unui infarct de miocard sau accident vascular cerebral.

Hipotensiunea arterială și efectele sale severe apare rar și este tranzitorie. Poate fi evitată prin întreruperea tratamentului cu diuretice și a restricției de sare, înainte de inițierea tratamentului cu Enap, dacă este posibil. În toate cazurile menționate sau dacă tratamentul diuretic nu poate fi întrerupt, se recomandă inițierea tratamentului cu jumătate din doza uzuală ($\frac{1}{2}$ fiolă) de enalaprilat.

Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul va fi așezat în clinostatism și, la nevoie, se va aplica o perfuzie i.v. cu soluție de clorură de sodiu 0,9%, pentru creșterea volumului plasmatic. Un răspuns hipotensiv episodic nu reprezintă o contraindicație pentru continuarea tratamentului cu enalaprilat, care poate fi administrat, de obicei, fără probleme după creșterea volumului plasmatic circulant.

La unii pacienți cu insuficiență cardiacă, care au valori normale sau scăzute ale tensiunii arteriale, la administrarea Enap soluție injectabilă/perfuzabilă poate apărea o scădere adițională a tensiunii arteriale. Acest efect este anticipat și nu constituie un motiv de întrerupere a tratamentului. Dacă hipotensiunea arterială devine simptomatică, poate fi necesară reducerea dozei și/sau întreruperea tratamentului cu diuretic și/sau Enap soluție injectabilă/perfuzabilă.

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

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, a blocanților receptorilor angiotensinei II sau a 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, a blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, a valorilor electroliților și a tensiunii arteriale.

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

Stenoză aortică sau mitrală/cardiomiopatie hipertrofică

Similar tuturor vasodilatatoarelor, inhibitorii ECA trebuie administrați cu precauție la pacienții cu obstrucție valvulară ventriculară stângă și evitați în caz de șoc cardiogen și obstrucții ventriculare semnificative hemodinamice.

Insuficiență a funcției renale

În caz de afectare renală (clearance-ul creatininei <80 ml/min), doza inițială de enalaprilat va fi ajustată în funcție de clearance-ul creatininei (vezi pct. 4.2), precum și în funcție de răspunsul la tratament. Kaliemia și creatininemia trebuie monitorizate periodic.

În timpul tratamentului cu enalapril a fost raportată insuficiență renală, care a apărut mai ales la pacienți cu insuficiență cardiacă severă sau afectare renală concomitentă, inclusiv stenoză de arteră renală. Dacă este diagnosticată prompt și tratată adecvat, insuficiența renală asociată terapiei cu enalapril este, de obicei, reversibilă.

În cazul administrării concomitente de enalapril și diuretic, unii pacienți hipertensivi, fără afectare renală pre-existentă aparentă, au prezentat o creștere a uremiei și creatininemiei. Aceste cazuri pot necesita reducerea dozelor de enalapril și/sau întreruperea administrării diureticului. În aceste cazuri, se poate suspecta posibilitatea existenței unei stenoze de arteră renală (vezi pct. 4.4, Hipertensiune arterială renovasculară).

Hipertensiune arterială renovasculară

Pacienți cu stenoză bilaterală de arteră renală sau stenoza arterei renale pe rinichi unic funcțional, care sunt tratați cu inhibitori ECA, prezintă un risc crescut de apariție a hipotensiunii sau a insuficienței renale. La modificări minime ale creatininemiei, poate apărea insuficiența renală. La acești pacienți, tratamentul va fi inițiat sub supraveghere medicală atentă, cu doze scăzute, titrare atentă și monitorizare a funcției renale.

Transplant renal

Nu există experiență clinică asupra administrării Enap soluție injectabilă/perfuzabilă la pacienți cu transplant renal recent. De aceea, în acest caz, tratamentul cu Enap soluție injectabilă/perfuzabilă nu este recomandat.

Insuficiență hepatică

Rareori, inhibitorii ECA au fost asociați cu apariția unui sindrom ce debutează cu icter colestatic și evoluează spre necroză hepatică fulminantă și (uneori) deces. Mecanismul acestui sindrom este necunoscut. Dacă în timpul tratamentului cu un inhibitor ECA apare icter sau o creștere marcată a enzimelor hepatice, tratamentul

cu inhibitor ECA trebuie întrerupt imediat, iar pacientul trebuie monitorizat cu atenție sau tratat, dacă este necesar.

Neutropenie/agranulocitoză

La pacienții în tratament cu inhibitori ECA a apărut neutropenie/agranulocitoză, trombocitopenie și anemie. La pacienți cu funcție renală normală și fără factori de risc, neutropenia apare rareori. Enalaprilul trebuie utilizat cu precauție extremă la pacienții cu boli vasculare de colagen (cum este lupusul eritematos sistemic, sclerodermia), terapie concomitentă imunodepresivă, tratament cu alopurinol sau procainamidă sau o asociere a acestor factori de risc, în special în cazul unei insuficiențe renale pre-existente. Unii dintre acești pacienți pot dezvolta infecții severe, care nu răspund la tratamentul antibiotic intensiv. Dacă la acești pacienți se utilizează enalapril/enalaprilat, se recomandă leucograme periodice. Pacienții trebuie instruiți să raporteze apariția oricărui semn de infecție.

Hipersensibilitate/angioedem

Rareori, la pacienți tratați cu inhibitori ECA, inclusiv cu Enap soluție injectabilă/perfuzabilă, a apărut angioedem facial, al extremităților, buzelor, limbii, glotei și/sau laringian. Aceste reacții pot apărea oricând în timpul tratamentului. În astfel de cazuri, tratamentul cu Enap soluție injectabilă/perfuzabilă trebuie întrerupt imediat și se vor institui măsuri adecvate de monitorizare până la dispariția completă a simptomatologiei înainte de externarea pacientului. Chiar și în situațiile în care apare edemul lingual, fără insuficiență respiratorie, pacienții pot necesita monitorizare clinică prelungită, deoarece tratamentul cu antihistaminice și corticosteroizi poate să nu fie suficient.

Foarte rar, datorită unui angioedem asociat edemului laringian sau lingual, pot apărea decese. Este posibil ca la pacienții la care apare edemul lingual, glotic sau laringian, să apară și obstrucția căilor respiratorii, mai ales la cei cu intervenții chirurgicale la nivelul căilor respiratorii. În cazul implicării edemului lingual, glotic sau laringian, care poate determina obstrucția căilor respiratorii, trebuie instituită imediat o terapie adecvată, care poate include soluție de adrenalină 1:1000 (0,3 ml până la 0,5 ml soluție de adrenalină 1:1000, administrată subcutanat) și trebuie asigurată permeabilitatea căilor respiratorii.

La pacienții de rasă neagră în tratament cu inhibitori ECA a fost raportată o incidență crescută a angioedemului comparativ cu pacienții de altă rasă.

Pacienții cu istoric de angioedem fără relație cu tratamentul cu un inhibitor ECA, prezintă un risc crescut de a dezvolta angioedem, dacă primesc inhibitori ECA (vezi pct. 4.3).

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

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

Reacții anafilactoide în timpul tratamentului de desensibilizare la veninul de Hymenoptera

Pacienții care iau inhibitori ECA în timpul tratamentului de desensibilizare la venin de himenoptere pot prezenta reacții asemănătoare alergiei (reacții anafilactoide), cu potențial letal. Aceste reacții pot fi evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitori ECA înainte de fiecare desensibilizare.

Reacții anafilactoide în timpul aferezei LDL

Rareori, la pacienții în tratament cu inhibitori ECA și care fac LDL-afereză cu sulfat de dextran, pot apărea reacții asemănătoare alergiei (reacții anafilactoide), cu potențial letal. Aceste reacții pot fi evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitori ECA înainte de fiecare procedură de afereză.

Pacienți hemodializați

La pacienții dializați cu membrane cu flux înalt (cum este AN 69®) și tratați concomitent cu inhibitori ECA, au fost raportate reacții de hipersensibilitate, asemănătoare alergiei (anafilactoide). La acești pacienți se recomandă utilizarea unui alt tip de membrană sau medicamente dintr-o altă clasă de antihipertensive.

Hipoglicemie

Pacienții diabetici tratați cu antidiabetice orale sau insulină și care încep un tratament cu un inhibitor ECA trebuie monitorizați cu atenție, din cauza riscului hipoglicemiei, mai ales în timpul primei luni de tratament asociat (vezi pct. 4.5).

Tuse

În timpul tratamentului cu inhibitori ECA poate apărea tuse persistentă, uscată, neproductivă, care dispare la întreruperea tratamentului. Tusea indusă de tratamentul cu inhibitori ECA trebuie inclusă în diagnosticul diferențial al tusei.

Intervenții chirurgicale/anestezie

La pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore sau în timpul anesteziei cu medicamente ce produc hipotensiune arterială, enalaprilul poate bloca formarea angiotensinei II, secundară eliberării compensatorii de renină. Dacă apare hipotensiunea și se consideră că este urmare a acestei acțiuni, se poate corecta prin creșterea volumului plasmatic.

Hiperkaliemie

Inhibitorii ECA pot provoca hiperkaliemie, deoarece inhibă eliberarea aldosteronului. Efectul nu este de obicei semnificativ la pacienții cu funcție renală normală. Pacienții cu risc de apariție a hiperkaliemiei îi includ pe cei cu insuficiență renală, hipoaldosteronism, agravare a funcției renale, vârstnici (> 70 ani), diabet zaharat, evenimente intercurrente, în special deshidratare, decompensare cardiacă acută, acidoză metabolică sau pe cei care utilizează concomitent diuretice care economisesc potasiul (de exemplu, spironolactonă, epleronă, triamteren sau amiloridă), suplimente cu potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu, precum și pacienții tratați cu alte substanțe active asociate cu creșteri ale concentrației plasmatică a potasiului (de exemplu, heparină, trimetoprim sau cotrimoxazol, cunoscut și ca trimetoprim/sulfametoxazol și, în special, antagoniști ai aldosteronului sau blocanților receptorilor de angiotensină). Utilizarea suplimentelor cu potasiu, a diureticelor care economisesc potasiul sau a substituenților de sare care conțin potasiu, în special la pacienții cu insuficiență renală, poate duce la o creștere semnificativă a potasiului seric. Hiperkaliemia poate provoca aritmii severe, uneori fatale. Diureticele care economisesc potasiul și blocantele receptorilor pentru angiotensină ar trebui utilizate cu prudență la pacienții cărora li se administrează inhibitori ECA, cu monitorizarea regulată a nivelului de potasiu seric și a funcției renale (vezi pct. 4.5).

Litiu

În general, combinația de litiu și enalapril nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Sarcină

Inhibitorii ECA nu trebuie utilizați în timpul sarcinii. Dacă continuarea tratamentului cu un inhibitor ECA nu este considerată esențială, la pacientele care planifică o sarcină trebuie utilizat un tratament antihipertensiv alternativ, în funcție de profilul de siguranță al acestor medicamente pentru utilizare în timpul sarcinii. La diagnosticul unei sarcini, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie întrerupt imediat și, în funcție de necesități, trebuie inițiat un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Diferențe etnice

La fel ca și alți inhibitori ECA, enalaprilul pare mai puțin eficient în scăderea tensiunii arteriale la rasa neagră, în comparație cu celelalte rase, posibil prin prevalența mai mare a hipertensiunilor cu renină scăzută în cadrul populației de rasă neagră.

Informații importante privind unii excipienți

Enap soluție injectabilă/perfuzabilă conține alcool benzilic. Administrarea de medicamente care conțin alcool benzilic la nou-născuți sau la nou-născuții prematuri a fost asociată cu sindromul letal de tip „gasping” (simptomele includ un debut brusc de gasping, hipotensiune arterială, bradicardie și colaps cardio-vascular). Cantitatea minimă de alcool benzilic care poate determina toxicitate nu este cunoscută. Nu se recomandă administrarea la nou-născuți (cu vârsta de până la 4 săptămâni).

Medicamentul conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) sodiu per doză, ceea ce înseamnă că, teoretic, poate fi considerat „fără sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Enalaprilatul este un metabolit al enalaprilului. De aceea, în timpul tratamentului cu enalaprilat injectabil pot apărea aceleași interacțiuni ca și în tratamentul cu enalapril administrat oral.

Diuretice care economisesc potasiul, suplimente cu potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu

Deși potasiul seric rămâne de obicei în limite normale, la anumiți pacienți tratați cu perindopril poate apărea hiperkaliemie. Diureticele care economisesc potasiu (de exemplu, spironolactonă, triamterenă sau amiloridă), suplimente cu potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu pot duce la creșteri semnificative ale potasiului seric. De asemenea, trebuie avut grijă când perindoprilul este administrat concomitent cu alți agenți care cresc potasiul seric, cum ar fi trimetoprimul și cotrimoxazolul (trimetoprim/sulfametoxazol), deoarece trimetoprimul este cunoscut că acționează ca un diuretic care economisește potasiu, cum ar fi amiloridul. Prin urmare, nu se recomandă combinarea enalaprilului cu medicamentele menționate mai sus. Dacă este indicată utilizarea concomitentă, acestea trebuie utilizate cu prudență și cu monitorizare frecventă a potasiului seric (vezi pct. 4.4).

Diuretice (tiazidice sau de ansă)

Tratamentul anterior cu doze mari de diuretice poate determina scăderea volumului plasmatic și crește riscul de hipotensiune arterială (vezi pct. 4.4). Efectul hipotensiv poate fi redus prin întreruperea tratamentului cu diuretic, creșterea aportului de sare și lichide, sau prin inițierea tratamentului cu jumătate din doza uzuală (½ fiolă) de enalaprilat.

Alte antihipertensive

Administrarea concomitentă de enalapril și alt medicament antihipertensiv poate crește efectul hipotensiv al enalaprilului. Utilizarea concomitentă de nitroglicerină, alți nitrați, sau alte vasodilatatoare poate reduce suplimentar tensiunea arterială.

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

Litiu

După administrarea concomitentă de litiu și inhibitori ECA, a fost raportată o creștere reversibilă a concentrațiilor plasmatică ale litiului și a toxicității acestuia. Utilizarea concomitentă de inhibitori ai ECA și diuretice tiazidice poate crește suplimentar valorile litemiei și riscul de toxicitate a litiului. Utilizarea concomitentă de enalapril și litiu nu este recomandată. În caz de necesitate a terapiei asociate, se recomandă monitorizarea atentă a valorilor litemiei (vezi pct. 4.4).

Antidepresive triciclice/antipsihotice/anestezice/narcotice

Administrarea concomitentă a anumitor anestezice, antidepresive triciclice și antipsihotice împreună cu inhibitori ECA poate duce la reducerea suplimentară a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.4).

Antiinflamatorii nesteroidiene (AINS)

Administrarea prelungită de AINS poate reduce efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA.

AINS (incluzând inhibitorii COX 2) și inhibitori ECA determină un efect cumulat asupra creșterii potasemiei, care poate duce la afectarea funcției renale. Acest efect este, de obicei, reversibil. Rareori, poate apărea insuficiența renală, în special la pacienții cu funcția renală afectată, de exemplu, la vârstnici și pacienții cu depleție de volum circulator, incluzând pe aceia în tratament cu diuretice. Pacienții necesită hidratare adecvată și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale după inițierea tratamentului concomitent, apoi periodic.

Săruri de aur

Rareori, la pacienții în tratament asociat cu aur sub formă injectabilă (aurotiomalat de sodiu) și un inhibitor ECA, incluzând enalaprilul, au fost raportate reacții nitritoide (simptome care includ eritem facial, greață, vărsături și hipotensiune arterială).

Antidiabetice

Studiile epidemiologice au sugerat că utilizarea concomitentă de inhibitori ECA și antidiabetice (insulină, antidiabetice orale) poate determina un efect crescut de scădere a glicemiei, cu risc de hipoglicemie. Acest fenomen prezintă o probabilitate mai mare de apariție la pacienții cu afectare renală, mai ales în primele săptămâni de terapie asociată (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Alcool etilic

Alcoolul etilic crește efectul hipotensiv al inhibitorilor ECA.

Sacubitril/valsartan

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

Racecadotril, inhibitori ai mTOR și vildagliptin

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

Co-trimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol)

Pacienții tratați concomitent cu cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) pot prezenta un risc crescut de hiperkaliemie (vezi pct. 4.4).

Simpatomimetice

Simpatomimeticele pot reduce efectele antihipertensive ale inhibitorilor ECA.

Acid acetilsalicilic, trombolitice și β blocante

Enalaprilul poate fi administrat în siguranță în combinație cu acidul acetilsalicilic (în doze cu efect cardiologic), trombolitice și β blocante.

Ciclosporină

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

Heparină

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Probele epidemiologice referitoare la riscul de teratogenitate după expunere la inhibitori ECA în timpul primului trimestru de sarcină nu au fost convingătoare; totuși, nu poate fi exclusă o ușoară creștere a riscului. Dacă continuarea tratamentului cu un inhibitor ECA nu este considerată esențială, la pacientele care planifică o sarcină trebuie utilizat un tratament antihipertensiv alternativ, în funcție de profilul de siguranță al acestor medicamente pentru utilizare în timpul sarcinii. La diagnosticul unei sarcini, tratamentul cu inhibitori ECA trebuie întrerupt imediat și, în funcție de necesități, trebuie inițiat un tratament alternativ.

Se știe că expunerea la tratamentul cu inhibitori ECA în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce la om fetotoxicitate (scăderea funcției renale, oligohidroamnios, întârzierea osificării craniene) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3). A apărut oligohidramnios matern, reprezentând probabil afectarea funcției renale fetale, care poate duce la contracturi ale membrelor, deformări craniofaciale și hipoplazie pulmonară.

Dacă în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină a avut loc o expunere la inhibitori ECA, se recomandă testarea funcției renale și a craniului, prin examen cu ultrasunete.

Copiii cu mame care au utilizat inhibitori ECA trebuie observați cu atenție pentru hipotensiune arterială (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Alăptare

Date limitate de farmacocinetică au demonstrat prezența unor concentrații foarte mici de medicament în laptele matern (vezi pct. 5.2). Cu toate că aceste concentrații par să nu fie relevante clinic, utilizarea Enap în timpul alăptării nu este recomandată la copiii născuți prematur și în primele săptămâni după naștere, datorită riscului ipotetic de efecte cardiovasculare și renale, precum și datorită lipsei experienței clinice. În cazul unui sugar mai mare, utilizarea Enap de către mamele care alăptează poate fi luată în considerare, în caz de necesitate a tratamentului pentru mamă și cu monitorizarea copilului în privința oricărei reacții adverse.

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

Enalaprilul nu prezintă efecte directe asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje; la anumiți pacienți, în special la inițierea tratamentului sau la asocierea altei medicații antihipertensive, pot apărea reacții individuale datorită hipotensiunii arteriale.

4.8 Reacții adverse

Enalaprilatul este metabolit al enalaprilului. De aceea, în timpul tratamentului cu Enap soluție injectabilă/perfuzabilă, pot apărea reacții adverse similare utilizării Enap comprimate sau a altor inhibitori ECA. În studiile clinice controlate cu enalaprilat, cea mai frecventă reacție adversă apărută la pacienții cu hipertensiune arterială a fost hipotensiunea arterială (1,8%). Reacțiile adverse apărute la mai mult de 1% dintre pacienți au fost, de asemenea, cefaleea (2,9%) și greața (1,1%). Reacții adverse mai rare, care au apărut la 0,5% până la 1% dintre pacienți, au fost: infarct miocardic, fatigabilitate, amețeli, hipertermie, erupții cutanate tranzitorii și constipație.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, 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 severității.

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice			anemie (inclusiv anemie aplastică și hemolitică)	neutropenie, scăderea hemoglobinei, a hematocritului, trombocitopenie, agranulocitoză, depresia măduvei osoase, pancitopenie, limfadenopatie, boală autoimună		
Tulburări endocrine						sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH)

Tulburări metabolice și de nutriție			hipoglicemie (vezi pct. 4.4)			
Tulburări psihice		depresie	confuzie, nervozitate, insomnie	vise bizare, tulburări ale somnului		
Tulburări ale sistemului nervos	amețeli	cefalee, sincopă, tulburări ale gustului	somnolență, parestezii, vertij			
Tulburări oculare	vedere încetșată					
Tulburări acustice și vestibulare			tinitus			
Tulburări cardiace		dureri toracice, tulburări ale ritmului cardiac, angină pectorală, tahicardie	palpitații, infarct miocardic sau accident vascular cerebral, posibil secundar unei hipotensiuni arteriale excesive la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)			
Tulburări vasculare		hipotensiune arterială (incluzând hipotensiune arterială ortostatică)	înroșirea feței, hipotensiune arterială ortostatică	sindrom Raynaud		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	tuse	dispnee	rinoree, dureri faringiene și răgușeală, bronhospasm/ astm	infiltrate pulmonare, rinită, pneumonie alergică alveolară/cu eozinofile		
Tulburări gastro-intestinale	greață	diaree, dureri abdominale, tulburări ale gustului	ileus, pancreatită, vărsături, dispepsie, constipație, anorexie, iritație gastrică, xerostomie, ulcer peptic	stomatită/aftoză bucală, glosită	angioedem intestinal	
Tulburări hepatobiliare				insuficiență hepatică, hepatită hepatocelulară sau colestatică, hepatită necrotică, colestază (inclusiv icter)		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat**		erupție cutanată tranzitorie, hipersensibilitate / angioedem: a fost raportat edemul angioneurotic facial, al extremităților,	diaforeză, prurit, urticarie, alopecie	eritem multiform, sindrom Stevens-Johnson, dermatită exfoliativă, necroliză toxică epidermică, pemfigus,		

		buzelor, lingual, glotic și/sau laringian (vezi pct. 4.4)		eritrodermie		
Tulburări renale și ale căilor urinare			disfuncție renală, insuficiență renală, proteinurie	oligurie		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			crampe musculare			
Tulburări ale aparatului genital și sânelui			impotență	ginecomastie		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	astenie	fatigabilitate	stare de rău, hipertermie			
Investigații diagnostice		hiperkaliemie, creștere a concentrației plasmatice a creatininei	creștere a uremiei, hiponatramie	creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice, creștere a bilirubinemiei		

* În studiile clinice, incidența a fost comparabilă la cei din grupul placebo și cei tratați cu substanța activă.

**A fost raportat un sindrom complex, care poate include: febră, serozită, vasculită, mialgie/miozită, artralgie/artrită, AAN pozitiv, VSH crescută, eozinofilie și leucocitoză. Mai pot apărea erupții cutanate, fotosensibilitate sau alte manifestări dermatologice.

Dacă apar reacții adverse severe, tratamentul trebuie întrerupt.

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

e-mail: adr@anm.ro

website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Sunt disponibile date limitate privitoare la supradozajul la om. Reacția adversă cea mai importantă a supradozajului raportată până în prezent este hipotensiunea arterială, care apare la aproximativ 6 ore după ingestia comprimatelor, concomitent cu blocajul sistemului renină-angiotensină și stupoare. Semnele și simptomele asociate cu supradozajul cu inhibitori ECA pot include șoc cardiovascular, dezechilibru electrolitic, insuficiență renală, hiperventilație, tahicardie, palpitații, bradicardie, amețeli, anxietate și tuse. După ingestia de enalapril 300 mg și 440 mg, au fost raportate concentrații plasmatice de enalaprilat de 100 de ori, respectiv, 200 ori mai mari decât concentrațiile terapeutice.

Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie plasat în poziție culcată și, dacă este necesar, se administrează o perfuzie i.v. cu soluție de clorură de sodiu 0,9%, pentru refacerea volumului plasmatic. De asemenea, dacă este disponibil, poate fi luată în considerare și administrarea în perfuzie de angiotensină II

și/sau catecolamine. Dacă administrarea medicamentului este recentă, trebuie luate măsuri de eliminare a maleatului de enalapril (prin inducerea vărsăturilor, lavaj gastric, administrare de absorbant și sulfat de sodiu).

Enalaprilatul poate fi eliminat din circulație prin hemodializă (vezi pct. 4.4). Clearance-ul enalaprilatului prin hemodializă este de 0,63 ml/s (38 ml/min) până la 1,03 ml/s (62 ml/min); concentrațiile plasmatice de enalaprilat după o hemodializă de patru ore sunt mai scăzute cu 45 până la 57%. Tratamentul prin aplicarea de pacemaker este indicat în bradicardia rezistentă la tratament. Trebuie monitorizate continuu semnele vitale, electrolitemia și creatinemia.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

Enalaprilatul inhibă enzima de conversie a angiotensinei, care catalizează conversia angiotensinei I în angiotensină II. Inhibarea ECA determină scăderea concentrației plasmatice a angiotensinei II, creșterea activității plasmatice a reninei și scăderea secreției de aldosteron.

Efecte farmacodinamice

Efectul antihipertensiv și efectele hemodinamice ale enalaprilatului la pacienții cu tensiune arterială crescută sunt rezultatul dilatației vaselor sanguine de rezistență, cu reducerea rezistenței periferice totale, ceea ce scade gradat tensiunea arterială. Ritmul cardiac și debitul cardiac nu sunt modificate.

După administrarea intravenoasă a medicamentului, efectul apare după 5 până la 15 minute, efectul maxim apare în 1 până la 4 ore, iar durata de acțiune este de aproximativ 6 ore.

Eficacitatea și siguranța clinică

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

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

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II. Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criteriile 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

Enalaprilatul este slab absorbit după administrare orală și este practic inactiv; de aceea, se administrează exclusiv pe cale intravenoasă.

Distribuție

După administrare intravenoasă, enalaprilatul este distribuit rapid în majoritatea țesuturilor organismului, având concentrațiile cele mai mari la nivel pulmonar, renal și vascular; nu s-a putut demonstra prezența în doze terapeutice la nivel cerebral. Timpul de înjumătățire prin distribuție este de 4 ore. Enalaprilatul se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 50 până la 60%.

Metabolizare

Enalaprilatul nu este metabolizat; toată cantitatea de enalaprilat este excretat în urină.

Eliminare

Excreția enalaprilatului se face în principal pe cale renală, prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. Timpul de înjumătățire prin eliminare este de aproximativ 35 ore.

Insuficiență renală

Concentrațiile plasmatică ale enalaprilului și enalaprilatului sunt crescute la pacienții cu insuficiență renală. Eliminarea este încetinită; de aceea, dozele trebuie ajustate conform funcției renale. Enalaprilatul poate fi îndepărtat din circulația generală prin hemodializă. Clearance-ul hemodializei este de 1,03 ml/s (62 ml/min).

Alăptare

După administrarea unei doze unice orale de 20 mg la cinci femei în perioada postpartum, media concentrației maxime de enalapril în laptele matern a fost de 1,7μg/L (cu limite de la 0,54 până la 5,9 μg/L) la interval de 4 până la 6 ore după administrare.

Concentrația maximă medie de enalaprilat a fost de 1,7μg/L (cu limite de la 1,2 până la 2,3μg/L); concentrațiile maxime au apărut la intervale diferite într-o perioadă de 24 ore. Utilizând ca referință concentrațiile maxime de medicament în lapte, expunerea maximă estimată a unui sugar alimentat exclusiv la sân va fi de aproximativ 0,16% din doza maternă ajustată conform greutateii. La o femeie careia i s-a administrat o doză orală de enalapril de 10 mg pe zi, timp de 11 luni, a prezentat concentrații maxime de enalapril în laptele matern de 2 μg/L la 4 ore după administrarea dozei, și concentrații maxime de enalaprilat de 0,75 μg/L la aproximativ 9 ore după administrarea dozei. Cantitatea totală de enalapril și enalaprilat măsurată în laptele matern într-o perioadă de 24 ore a fost de 1,44μg/L și, respectiv, 0,63 μg/L. Concentrațiile de enalaprilat în laptele matern au fost nedetectabile (<0,2μg/L) la 4 ore după administrarea unei doze unice de enalapril 5 mg la o mamă, și de 10 mg la două mame; concentrațiile de enalapril nu au fost determinate.

5.3 Date preclinice de siguranță

După administrare intraperitoneală de enalaprilat la rozătoare, valorile DL₅₀ au fost de 300 până la 600 mg/kg, de peste 1 g/kg; după administrare subcutanată și de aproximativ 900 mg/kg după administrare intravenoasă. După administrare intraperitoneală și intravenoasă la șoareci, enalaprilatul nu s-a dovedit toxic; valorile DL₅₀ au fost >7 g/kg și, respectiv, >2 g/kg. După administrare intraperitoneală și intravenoasă de enalaprilat la șobolani, valorile DL₅₀ nu au putut fi determinate exact, dar au fost de peste 600 mg/kg.

Studiile de toxicitate au demonstrat toxicitatea scăzută a maleatului de enalapril, chiar după doze repetate; totuși, dozele mari, administrare timp prelungit, pot determina modificări ale funcției și structurii renale. Chiar și administrarea intravenoasă și intramusculară repetată a preparatului injectabil Enap (Krka) nu a determinat efecte toxice sistemice; la animalele care au primit enalaprilat, în comparație cu animalele din grupul de control, s-au constatat numai leziuni tisulare la locul de administrare (vase sanguine, mușchi).

Studiile de toxicitate asupra reproducerii au arătat că enalaprilul nu determină efecte teratogene; la câteva specii de animale s-au constatat efecte fetotoxice.

La testele *in vivo* și *in vitro*, maleatul de enalapril și enalaprilatul, nu au prezentat efecte mutagene. Nu există date despre posibilele efecte carcinogene ale medicamentului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Alcool benzilic
Clorură de sodiu
Hidroxid de sodiu (E524)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Enalaprilatul în administrare injectabilă sau în perfuzie nu trebuie amestecat cu amfotericină B și fenitoină, deoarece soluția poate deveni tulbure sau se poate forma precipitat.

6.3 Perioada de valabilitate

După ambalarea pentru comercializare - 3 ani
După reconstituire/diluare – se utilizează imediat

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 5 fiole din sticlă incoloră (de clasă hidrolitică tip 1) a 1 ml soluție injectabilă/perfuzabilă

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.
Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

4066/2011/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2024

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