

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Renitec 5 mg comprimate
 Renitec 10 mg comprimate
 Renitec 20 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Renitec 5 mg
 Fiecare comprimat conține 5 mg de maleat de enalapril.
 Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat conține 198,1 mg lactoză monohidrat.

Renitec 10 mg
 Fiecare comprimat conține 10 mg de maleat de enalapril.
 Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat conține 164,1 mg lactoză monohidrat.

Renitec 20 mg
 Fiecare comprimat conține 20 mg de maleat de enalapril.
 Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat conține 153,9 mg lactoză monohidrat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate

Concentrație	Aspect
5 mg	Comprimat cu formă triunghiulară rotunjită, de culoare albă, cu o linie mediană pe o parte* și marcat cu „MSD 712” pe cealaltă parte.
10 mg	Comprimat cu formă triunghiulară rotunjită, de culoare roșie-cafenie, cu o linie mediană pe o parte* și marcat cu „MSD 713” pe cealaltă parte.
20 mg	Comprimat cu formă triunghiulară rotunjită, de culoarea piersicii, cu o linie mediană pe o parte* și marcat cu „MSD 714” pe cealaltă parte.

*Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale. Mențiunea referitoare la doza de 2,5 mg este făcută doar cu rol informativ. Deoarece doza de 2,5 mg nu poate fi obținută dintr-un comprimat de Renitec 5 mg, trebuie utilizat un alt comprimat de enalapril existent pe piață pentru a obține această doză.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Tratamentul hipertensiunii arteriale.
- Tratamentul insuficienței cardiace simptomatice.
- Profilaxia insuficienței cardiace simptomatice la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă asimptomatică (fracție de ejeecție < 35 %) (Vezi pct. 5.1)

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Absorbția comprimatelor de Renitec nu este afectată de alimente.

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

Copii și adolescenți

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

Hipertensiune arterială

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

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

Doza uzuală zilnică de întreținere este 20 mg zilnic. Doza zilnică maximă de întreținere este 40 mg zilnic.

Insuficiență cardiacă/Disfuncție ventriculară stângă asimptomatică

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

Tabelul 1: Recomandări referitoare la titrarea dozei de Renitec la pacienții cu insuficiență cardiacă/disfuncție ventriculară stângă asimptomatică

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

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

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

Doze în insuficiența renală

În general, se recomandă prelungirea intervalului dintre doze și/sau reducerea dozajului.

Tabelul 2: Doze în insuficiența renală

Clearance-ul creatininei (Cl _{Cr}) ml/min	Doza inițială mg/zi
30 < Cl _{Cr} < 80 ml/min	5-10 mg
10 < Cl _{Cr} ≤ 30 ml/min	2,5 mg
Cl _{Cr} ≤ 10 ml/min	2,5 mg în zilele în care se efectuează dializă*

*Vezi pct. 4.4. Enalaprilatul este dializabil. În zilele în care nu se efectuează ședințe de dializă, doza trebuie ajustată în funcție de răspunsul tensiunii arteriale.

Utilizarea la vârstnici

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

Utilizarea la copii și adolescenți

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

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

Mod de administrare

Administrare orală.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la oricare alt inhibitor al ECA
- Antecedente de angioedem asociate cu administrarea tratamentului cu un inhibitor ECA
- Angioedem ereditar sau idiopatic
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Administrarea concomitentă a Renitec 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 speciale și precauții pentru utilizare

Hipotensiune arterială simptomatică

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

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

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

Stenoză de valvă aortică sau mitrală/Cardiomiopatie hipertrofică

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

Insuficiență renală

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

S-a raportat apariția insuficienței renale asociată tratamentului cu enalapril, în special la pacienți cu insuficiență cardiacă severă sau afecțiuni renale preexistente, inclusiv stenoză de arteră renală. Dacă

este diagnosticată prompt și tratată corespunzător, insuficiența renală asociată tratamentului cu enalapril este de obicei reversibilă.

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

Hipertensiune arterială renovasculară

Există un risc crescut de apariție a hipotensiunii arteriale și insuficienței renale atunci când pacienții cu stenoză de arteră renală bilaterală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcțional sunt tratați cu inhibitori ai ECA. Pierderea funcției renale poate fi însoțită numai de modificări ușoare ale creatininemiei. La acești pacienți tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală strictă, cu doze mici, titrare atentă și monitorizare a funcției renale.

Transplant renal

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

Insuficiență hepatică

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

Neutropenie/Agranulocitoză

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

Hipersensibilitate/Angioedem

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

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

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

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

Pacienții cărora li se administrează concomitent tratament cu inhibitori ai ECA și inhibitori ai factorului țintă al rapamicinei la mamifere (mTOR - mammalian target of rapamycin) (de exemplu, temsirolimus, sirolimus, everolimus) pot prezenta risc crescut de apariție a angioedemului.

Reacții anafilactoide în timpul desensibilizării față de hymenoptere

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

Reacții anafilactoide în timpul aferezei LDL

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

Pacienți care efectuează ședințe de hemodializă

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

Hipoglicemie

Pacienților cu diabet zaharat tratați cu antidiabetice orale sau insulină, care încep tratamentul cu un inhibitor al ECA, ar trebui să li se spună să își monitorizeze cu atenție glicemia pentru a depista eventuale hipoglicemii, în special în timpul primei luni de tratament concomitent (vezi pct. 4.5).

Tuse

Tusea a fost raportată în timpul administrării inhibitorilor ECA. În mod caracteristic, tusea este nereproductivă, persistentă și dispare după întreruperea tratamentului. Tusea determinată de inhibitorii ECA trebuie avută în vedere în cadrul diagnosticului diferențial al tusei.

Chirurgie/anestezie

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

Hiperpotasemie

La unii pacienți tratați cu inhibitori ai ECA, incluzând enalapril, s-a observat creșterea concentrațiilor plasmatiche ale potasiului. Insuficiența renală, înrăutățirea funcției renale, vârsta (peste 70 de ani), diabetul zaharat, diverși factori precipitanți, în special deshidratarea, acutizarea insuficienței cardiace, acidoza metabolică și utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiu (de exemplu, spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid), suplimente de potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu sau acei pacienți care utilizează alte medicamente asociate cu creșterea potasemiei (de exemplu, heparină), reprezintă factori de risc pentru apariția hiperpotasemiei. Utilizarea suplimentelor de potasiu, diureticelor care economisesc potasiu sau a substituenților de sare care conțin potasiu poate determina, în special la pacienții cu disfuncție renală, creșteri semnificative ale potasemiei. Hiperpotasemia poate determina tulburări de ritm grave, uneori letale. Dacă este necesară administrarea enalaprilului concomitent cu unul din medicamentele menționate anterior, se recomandă utilizarea cu precauție și monitorizarea regulată a concentrației plasmatiche a potasiului (vezi pct. 4.5).

Litiu

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

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

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

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

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

Lactoză

Renitec conține lactoză, iar ca urmare, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Renitec conține mai puțin de 200 mg de lactoză pe comprimat.

Copii și adolescenți

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

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

Sarcina

Tratamentul cu 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, trebuie început un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Diferențe de rasă

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

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

Diuretice care economisesc potasiu sau suplimente de potasiu

Inhibitorii ECA atenuează pierderea de potasiu determinată de utilizarea unui diuretic. Diureticele care economisesc potasiul (de exemplu spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid), suplimentele care conțin potasiu sau substituenții de sare care conțin potasiu pot determina creșteri semnificative ale potasemiei. Dacă este indicat tratamentul concomitent datorită hipopotasemiei dovedite, administrarea trebuie făcută cu prudență și cu monitorizarea frecventă a potasemiei (vezi pct. 4.4).

Diuretice (diuretice tiazidice sau de ansă)

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

Alți agenți antihipertensivi

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

Litiu

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

Antidepresive triciclice/Antipsihotice/Anestezice/Narcotice

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

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

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

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

Săruri de aur

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

Inhibitori ai factorului țintă al rapamicinei la mamifere (mTOR)

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

Simpatomimetice

Simpatomimeticele pot diminua efectele antihipertensive ale inhibitorilor ECA.

Antidiabetice

Studii epidemiologice sugerează că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a medicamentelor antidiabetice (insulină, agenți hipoglicemici orali) pot determina creșterea efectului hipoglicemiant cu risc de producere a hipoglicemiei. Acest fenomen pare a fi prezent cu probabilitate

mai mare în timpul primelor săptămâni de tratament asociat și la pacienții cu funcția renală afectată. (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Alcool etilic

Alcoolul etilic crește efectul hipotensiv al inhibitorilor ECA.

Acid acetilsalicilic, trombolitice și beta-blocante

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

Copii și adolescenți

Studii de interacțiune au fost efectuate doar la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Inhibitori ai ECA

Utilizarea inhibitorilor ECA nu este recomandată în primul 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).

Dovezile epidemiologice referitoare la riscul teratogen apărut în urma expunerii la inhibitori ai ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; totuși, o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. 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, trebuie început 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 toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) (vezi pct. 5.3). S-a raportat oligohidramnios matern, datorat probabil scăderii funcției renale fetale, care poate avea ca rezultat contracturi ale membrelor, deformări cranio-faciale și dezvoltare pulmonară hipoplazică.

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

Nou născuții și sugarii ai căror mame au utilizat inhibitori ai ECA trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi 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 Renitec 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 Renitec de către mamele care alăptează poate fi luată în considerare dacă acest tratament este necesar pentru mamă iar copilul va fi supravegheat pentru a observa apariția oricărei reacții adverse.

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

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

4.8 Reacții adverse

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

Tabelul 1. Reacțiile adverse pentru Renitec

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Foarte rare (<1/10000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>			Anemie (incluzând anemie aplastică și hemolitică)	Neutropenie, scădere a concentrației plasmatică de hemoglobină, scădere a hematocritului, trombocitopenie, agranulocitoză, supresie medulară, pancitopenie, limfadenopatie, boli autoimune		
<i>Tulburări endocrine</i>						Sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIHAD)
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>			Hipoglicemie (vezi pct. 4.4)			
<i>Tulburări psihice</i>		Depresie	Confuzie, nervozitate, insomnie	Vise anormale, tulburări ale somnului		
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Amețeli	Cefalee, sincopă, modificări ale percepției gustului	Somnolență, parestezii, vertij			
<i>Tulburări oculare</i>	Vedere încețoșată					
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>			Tinitus			
<i>Tulburări cardiace</i>		dureri toracice, tulburări de ritm, angină pectorală, tahicardie	palpitații, infarct miocardic sau accident vascular cerebral*, posibil datorat hipotensiunii arteriale marcate la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)			
<i>Tulburări vasculare</i>		Hipotensiune arterială (incluzând hipotensiune arterială ortostatică)	Înroșirea feței, hipotensiune arterială ortostatică	Fenomen Raynaud		

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Foarte rare (<1/10000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Tuse	Dispnee	Rinoree, dureri faringiene și răgușeală, bronhospasm/astm bronșic	Infiltrate pulmonare, rinită, alveolită alergică/pneumoni e eozinofilică		
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	Greață	Diaree, dureri abdominale	Ileus, pancreatită, vărsături, dispepsie, constipație, anorexie, iritație gastrică, xerostomie, ulcer peptic	Stomatită/ulcerații aftoase, glosită	Angioedem intestinal	
<i>Tulburări hepatobiliare</i>				Insuficiență hepatică, hepatită fie hepatocelulară, fie colestatică, care poate evolua cu necroză hepatică, coleastăz (inclusiv icter)		
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		Erupții cutanate tranzitorii, hipersensibilitate/angioedem: au fost raportate cazuri de angioedem al feței, extremităților, buzelor, limbii, glotei și/sau laringelui (vezi pct. 4.4)	Diaforeză, prurit, urticarie, alopecie	Eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, dermatită exfoliativă, necroliză epidermică toxică, pemfigus, eritrodermie.		S-a raportat un complex de simptome care poate include câteva sau toate reacțiile adverse următoare: febră, serozită, vasculită, mialgii/miozită, artralгии/artrită, prezența anticorpilor antinucleari, VSH crescut, eozinofilie și leucocitoză. Pot să apară erupții cutanate tranzitorii, fotosensibilitate sau alte manifestări dermatologice.
<i>Tulburări musculo-scheletice, ale țesutului conjunctiv și osoase</i>			Crampe musculare			
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>			Afectare a funcției renale, insuficiență renală, proteinurie	Oligurie		
<i>Tulburări ale aparatului genital și ale sânelui</i>			Impotență	Ginecomastie		

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Foarte rare (<1/10000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Astenie	Fatigabilitate	Stare generală de rău, febră			
<i>Investigații diagnostice</i>		Hiperpotasemie, creștere a concentrației plasmatică a creatininei	Creștere a uremiei, hiponatremie	Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice, creștere a bilirubinemiei		

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

Datele referitoare la supradozajul la om sunt limitate. Până în prezent, cele mai importante simptome raportate în caz de supradozaj sunt hipotensiune arterială marcată, care apare la aproximativ 6 ore de la administrarea comprimatelor, concomitentă cu blocarea sistemului renină-angiotensină și stare de stupoare. Simptomele asociate supradozajului cu inhibitori ai ECA pot include șoc, dezechilibru electrolitic, insuficiență renală, hiperventilație, tahicardie, palpitații, bradicardie, amețeli, anxietate și tuse. După administrarea a 300 mg și respectiv 440 mg enalapril s-au înregistrat concentrații plasmatică ale enalaprilatului de 100 și respectiv de 200 ori mai mari decât cele observate după administrarea dozelor terapeutice.

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

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

urmare a anulării mecanismului de feed-back negativ de eliberare a reninei) și scăderea secreției de aldosteron.

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

Mecanism de acțiune

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

Efecte farmacodinamice

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

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

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

În studiile de hemodinamică efectuate la pacienți cu hipertensiune arterială esențială, scăderea tensiunii arteriale a fost însoțită de reducerea rezistenței arteriale periferice cu creșterea consecutivă a debitului cardiac și cu efect minim sau fără nici un efect asupra frecvenței cardiace. După administrarea Renitec s-a observat creșterea fluxului sanguin renal; rata filtrării glomerulare a rămas nemodificată. Nu s-a observat retenție de sodiu sau de apă. Totuși, la pacienții cu o rată a filtrării glomerulare mică preexistentă, de obicei, aceasta a crescut.

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

Administrarea concomitentă a Renitec cu diuretice tiazidice, determină efect hipotensor cumulat. Renitec poate reduce sau preveni hipopotasemia indusă de diureticele tiazidice.

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

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

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

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat,

efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

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

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

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

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

Eficacitate și siguranță clinică

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

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

23 % (interval de încredere 95 %, 11–34 %; $p < 0,001$) și a spitalizării pentru angină pectorală instabilă cu 20 % (interval de încredere 95 %, 9–29 %; $p < 0,001$).

Copii și adolescenți

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

După absorbție, enalaprilul administrat oral este hidrolizat rapid și în proporție mare la enalaprilat, un inhibitor puternic al enzimei de conversie a angiotensinei. Concentrațiile plasmatice maxime de enalaprilat sunt atinse la aproximativ 4 ore după administrarea orală a dozei de enalapril. Timpul de înjumătățire plasmatică prin acumularea de enalaprilat, consecutiv administrării pe cale orală de doze multiple de enalapril este de 11 ore. La subiecții cu funcție renală normală, concentrațiile plasmatice de enalaprilat la starea de echilibru au fost atinse după 4 zile de tratament.

Distribuție

În intervalul de concentrații relevante terapeutic, legarea enalaprilatului de proteinele plasmatice umane nu depășește 60 %.

Metabolizare

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

Eliminare

Excreția enalaprilului se realizează predominant renal. Principalele componente din urină sunt enalaprilat, reprezentând aproximativ 40 % din doză, și enalapril intact (aproximativ 20 %).

Insuficiență renală

Expunerea la enalapril și enalaprilat este crescută la pacienții cu insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei 40-60 ml/min) cărora li s-a administrat zilnic o doză de 5 mg enalapril, aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a enalaprilatului la starea de echilibru a fost de aproximativ 2 ori mai mare decât la pacienții cu funcție renală normală. În cazul insuficienței renale severe (clearance-ul creatininei ≤ 30 ml/min), ASC este de aproximativ 8 ori mai mare. La acest nivel de insuficiență renală, timpul de înjumătățire plasmatică a enalaprilatului după administrarea de doze repetate de maleat de enalapril este prelungit, iar timpul până la atingerea stării de echilibru este prelungit (vezi pct. 4.2). Enalaprilatul poate fi îndepărtat din circulația sanguină prin hemodializă. Clearance-ul prin dializă este de 62 ml/min.

Copii și adolescenți

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

Alăptarea

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

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

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice referitoare la evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen. Studiile referitoare la toxicitatea asupra funcției de reproducere au arătat că enalaprilul nu are niciun efect asupra potențialului fertil și ratei de reproducere la șobolan și nu are efecte teratogene. Într-un studiu în care s-a administrat Renitec la femelele de șobolan înainte de împerechere și pe perioada gestației, a crescut rata mortalității puilor în timpul alăptării. S-a demonstrat că medicamentul traversează bariera fetoplacentară și se excretă în lapte. Atunci când au fost administrați în al doilea sau al treilea trimestru de sarcină, s-a demonstrat că inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei induc fetotoxicitate (determinând afectarea și/sau moartea feteșilor).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Renitec 5 mg comprimate

Hidrogenocarbonat de sodiu
Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Amidon pregelatinizat
Stearat de magneziu

Renitec 10 mg comprimate

Hidrogenocarbonat de sodiu
Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Amidon pregelatinizat
Oxid roșu de fer (E 172)
Stearat de magneziu

Renitec 20 mg comprimate

Hidrogenocarbonat de sodiu

Lactoză monohidrat

Amidon de porumb

Amidon pregelatinizat

Oxid roșu de fer (E 172)

Oxid galben de fer (E 172)

Stearat de magneziu

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 30°C, în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Renitec 5 mg comprimate

Cutie cu 2 blistere din Al/Al a câte 14 comprimate

Renitec 10 mg comprimate

Cutie cu 2 blistere din Al/Al a câte 14 comprimate

Renitec 20 mg comprimate

Cutie cu 2 blistere din Al/Al a câte 14 comprimate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ORGANON BIOSCIENCES S.R.L.

Strada Av. Popișteanu, Nr. 54A, Expo Business Park, Clădirea 2

Birou 306 și Birou 307, Etaj 3, Sectorul 1, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7498/2015/01

7499/2015/01

7500/2015/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie, 2021