

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Enap 2,5 mg comprimate

Enap 5 mg comprimate

Enap 10 mg comprimate

Enap 20 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține maleat de enalapril 2,5 mg, 5 mg, 10 mg sau 20 mg, echivalent cu enalapril 1,9 mg, 3,8 mg, 7,6 mg sau 15,3 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

	Comprimate 2,5 mg	Comprimate 5 mg	Comprimate 10 mg	Comprimate 20 mg
lactoză	61,70 mg	123,30 mg	118,40 mg	111,90 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate.

Enap 2,5 mg: comprimate de culoare albă, rotunde, plate.

Enap 5 mg: comprimate de culoare albă, rotunde, plate, prevăzute cu o linie mediană pe una dintre fețe.

Linia mediană nu are rolul de divizare a comprimatului.

Enap 10 mg: comprimate de culoare brun-roșcat, rotunde, plate, prevăzute cu o linie mediană pe una dintre fețe. Linia mediană nu are rolul de divizare a comprimatului.

Enap 20 mg: comprimate de culoare portocaliu deschis, rotunde, plate, prevăzute cu o linie mediană pe una dintre fețe. Linia mediană nu are rolul de divizare a comprimatului.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale.

Tratamentul insuficienței cardiace simptomatice.

Prevenția insuficienței cardiace simptomatice la pacienți cu disfuncție ventriculară stângă asimptomatică (fracție de ejeecție  $\leq 35\%$ ) (vezi pct. 5.1 „Proprietăți farmacodinamice”).

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

Absorbția enalaprilului nu este afectată de consumul de alimente.

Doza va fi individualizată în funcție de starea clinică a pacientului (vezi pct. 4.4 „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”), precum și de răspunsul terapeutic.

### Hipertensiune arterială

Doza inițială este de 5 până la maximum 20 mg, depinzând de gradul hipertensiunii arteriale și starea clinică a pacientului (vezi mai jos). Enap se administrează o dată pe zi. În hipertensiunea arterială ușoară, doza inițială recomandată este de 5 până la 10 mg. După administrarea dozei inițiale, pacienții cu sistemul renin-angiotensină-aldosteron puternic activat (de exemplu, în hipertensiunea renovasculară, hiponatremie sau scădere a volumului circulant, decompensare cardiacă sau hipertensiune arterială severă), pot prezenta o scădere excesivă a tensiunii arteriale. La acești pacienți, se recomandă administrarea unei doze inițiale de 5 mg sau mai mică. Tratamentul va fi efectuat sub supraveghere medicală.

La inițierea tratamentului cu enalapril, dacă anterior pacientul a fost tratat cu doze mari de diuretic, volumul circulant poate fi scăzut, ceea ce reprezintă un risc de hipotensiune arterială. La acești pacienți, se recomandă doza inițială de 5 mg sau mai puțin. Cu 2-3 zile înaintea inițierii tratamentului cu Enap, dacă este posibil, se va întrerupe tratamentul cu diuretic. Se va monitoriza funcția renală și nivelul potasemiei.

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

### Insuficiența cardiacă /Disfuncția ventriculară stângă asimptomatică

În tratamentul insuficienței cardiace simptomatice, Enap este utilizat împreună cu diureticele și, unde este cazul, cu medicamente digitale sau beta-blocante. La pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică sau disfuncție ventriculară stângă asimptomatică, doza inițială de Enap este de 2,5 mg, ce va fi administrată sub supraveghere medicală atentă, pentru determinarea efectului inițial asupra tensiunii arteriale. După inițierea tratamentului cu Enap la pacienții cu insuficiență cardiacă, în absența hipotensiunii arteriale simptomatice, sau atunci când este ținută sub control, doza de medicament poate fi crescută gradat, până la atingerea, într-un interval de 2-4 săptămâni, a dozei de întreținere recomandată, de 20 mg pe zi, în administrare unică sau în două prize, în funcție de toleranța pacientului. Doza maximă este de 40 mg pe zi, în două prize.

*Tabelul 1. Dozele recomandate pacienților cu insuficiență cardiacă/disfuncție ventriculară stângă asimptomatică*

Săptămâna	Doză mg/zi
Săptămâna 1	<b>Ziua 1 - 3:</b> 2,5 mg/zi* în doză unică <b>Ziua 4 - 7:</b> 5 mg/zi, în două prize
Săptămâna 2	10 mg/zi în doză unică sau în 2 prize
Săptămânile 3 - 4	20 mg/zi în doză unică sau în 2 prize

\*Se recomandă precauții speciale în cazul pacienților cu funcție renală afectată sau care iau diuretice: (vezi pct. 4.4 „Atenționări și precauții speciale”).

Atât înaintea, cât și după inițierea tratamentului cu Enap, se recomandă monitorizarea atentă a tensiunii arteriale și a funcției renale (vezi pct. 4.4 „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”), deoarece au fost raportate cazuri de hipotensiune arterială și (mai rar) insuficiență renală consecutivă. La pacienții tratați cu diuretice, dozele trebuie scăzute, dacă este posibil, înaintea inițierii tratamentului cu Enap. Apariția hipotensiunii arteriale după doza inițială de enalapril nu înseamnă că hipotensiunea va reapărea și, în cazul tratamentului cronic cu enalapril, nu necesită întreruperea tratamentului. De asemenea, va fi monitorizată potasemia și funcția renală.

### Pacienți cu insuficiență renală

În general, se vor prelungi intervalele de administrare și/sau se va reduce doza administrată.

Tabelul 2: Dozele în insuficiență renală

Clearance-ul creatininei (ClCr) în ml/min	Doza inițială mg/zi
30<ClCr<80 ml/min.	5 – 10 mg
10<ClCr≤30 ml/min.	2,5 mg
ClCr≤10 ml/min.	2,5 mg/zi, în zilele cu dializă*

\*vezi pct. 4.4 „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare” – *Pacienți hemodializați*. Enalaprilatul este dializabil. În zilele fără dializă, doza va fi ajustată în funcție de răspunsul terapeutic.

### Persoane vârstnice

Doza administrată depinde de starea funcției renale a pacientului vârstnic (vezi pct. 4.4 „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”, Insuficiența renală).

### Copii și adolescenți

Există experiență clinică limitată privind utilizarea Enapului la copiii hipertensivi (vezi pct. 4.4 „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”, 5.1. „Proprietăți farmacodinamice” și 5.2 „Proprietăți farmacocinetice”).

La pacienții care pot înghiți comprimatele, doza va fi individualizată în funcție de profilul pacientului și răspunsul terapeutic. Doza inițială recomandată este de 2,5 mg la copii cu greutate între 20 și <50 kg și 5 mg la pacienții cu greutate ≥ 50 kg. Enap va fi administrat în doză unică. Dozarea va fi ajustată în funcție de pacient, până la un maxim de 20 mg/zi la copiii cu greutate între 20 și < 50 kg și 40 mg/zi la pacienții cu greutate ≥ 50 kg (vezi pct. 4.4 „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”).

Enap nu este recomandat nou-născuților și copiilor care au o rată a filtrării glomerulare <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, deoarece nu există date disponibile.

### Mod de administrare

Administrare orală.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la enalapril, alt inhibitor ECA sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Istoric de angioedem asociat cu tratament anterior cu IECA.

Angioedem ereditar sau idiopatic.

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

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

Administrarea concomitentă cu terapia cu sacubitril/valsartan. Enap 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**

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

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

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

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

#### Hipotensiune arterială simptomatică

Hipotensiunea arterială simptomatică apare rareori la pacienții cu hipertensiune arterială necomplicată. La hipertensivii în tratament cu Enap, hipotensiunea arterială simptomatică apare mai ales dacă volumul circulant este scăzut, de exemplu, în urma unui tratament diuretic, restricție de sare, după dializă, diaree sau vărsături (vezi pct. 4.5 „Interacțiuni cu alte medicamente, alte interacțiuni” și 4.8 „Reacții adverse”). La pacienții cu insuficiență cardiacă, cu sau fără insuficiență renală asociată, a fost observată hipotensiunea arterială simptomatică. Aceasta apare, mai ales, la pacienții cu grade mai severe de insuficiență cardiacă, care iau doze mari de diuretice de ansă, prezintă hiponatremie sau insuficiență renală funcțională. La acești pacienți, tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală, iar pacienții vor fi urmăriți cu atenție la ajustarea dozelor de Enap și/sau diuretic. Aceleași proceduri vor fi aplicate pacienților cu ischemie cardiacă sau boală cerebrovasculară, la care poate apărea o hipotensiune excesivă în cazul unui infarct de miocard sau accident vascular cerebral.

Dacă apare hipotensiunea arterială, pacientul va fi așezat în clinostatism și, la nevoie, se va aplica o perfuzie i.v. cu ser fiziologic. Un răspuns hipotensiv episodic nu reprezintă o contraindicație pentru continuarea tratamentului, care poate fi administrat fără probleme, o dată ce tensiunea arterială crește după refacerea volumului circulant.

La unii pacienți cu insuficiență cardiacă, cu o tensiune arterială normală sau scăzută, după administrarea Enap poate apărea o scădere adițională a tensiunii arteriale sistemice. Acest efect poate fi anticipat și, de obicei, nu constituie un motiv de întrerupere a tratamentului. Dacă hipotensiunea devine simptomatică, poate fi nevoie de reducerea dozelor și/sau întreruperea diureticului și/sau Enap.

#### Stenoza aortică sau mitrală/cardiomiopatia hipertrofică

Ca și alte vasodilatatoare, inhibitorii ECA trebuie administrați cu precauție la pacienții cu obstrucție valvulară ventriculară stângă și obstrucție de arteră emergentă (aortă) și evitați în caz de șoc cardiogen și obstrucții semnificative hemodinamic.

#### Afectarea funcției renale

În caz de afectare renală (clearance-ul creatininei <80 ml/min), doza inițială de enalapril va fi ajustată în funcție de clearance-ul creatininei (vezi pct. 4.2 „Doze și mod de administrare”), precum și în funcție de răspunsul la tratament. Monitorizarea de rutină a potasemiei și creatininemiei trebuie să constituie o practică medicală normală la acești pacienți.

Insuficiența renală a fost raportată în cazul tratamentului cu enalapril și a apărut mai ales la pacienți cu insuficiență cardiacă severă sau afectare renală concomitentă, inclusiv stenoza 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 dezvoltat 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 „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”, *Hipertensiune renovasculară*).

#### Hipertensiune renovasculară

Există un risc crescut de apariție a hipotensiunii arteriale sau a insuficienței renale la pacienți cu stenoza bilaterală de arteră renală sau stenoza arterei renale pe rinichi unic funcțional care sunt tratați cu inhibitorii ECA. La modificări minime ale creatininemiei, poate apărea insuficiență 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 privind administrarea Enap la pacienți cu transplant renal recent. De aceea, tratamentul cu Enap 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. Pacienții care iau IECA și prezintă icter sau creșteri marcate ale enzimelor hepatice vor întrerupe tratamentul cu IECA și vor primi îngrijiri medicale adecvate.

### Neutropenie/Agranulocitoză

La unii pacienți în tratament cu IECA a apărut neutropenie/agranulocitoză, trombocitopenie și anemie. La pacienți cu funcție renală normală și fără factori de risc, neutropenia apare rareori. Enalaprilul va fi utilizat cu precauție extremă la pacienții cu boli vasculare de colagen, aflați în tratament imunodepresiv, pacienți în tratament cu alopurinol sau procainamidă, sau cu o combinație de factori de risc, în special în cazul unei insuficiențe renale pre-existente. Unii dintre acești pacienți dezvoltă infecții severe, ce nu răspund la tratamentul antibiotic intensiv. Dacă, la acești pacienți se utilizează enalapril, se recomandă monitorizarea leucocitelor, iar pacienții vor raporta apariția oricărui semn de infecție.

### Hipersensibilitate/Angioedem

La pacienți tratați cu IECA, inclusiv cu Enap, a apărut edemul angioneurotic facial, al extremităților, buzelor, limbii, glotei și/sau laringian. Aceste reacții pot apărea oricând în cursul tratamentului. În astfel de cazuri, tratamentul cu Enap trebuie întrerupt imediat și se vor institui măsuri adecvate de monitorizare, până la dispariția completă a simptomatologiei. Chiar și în situațiile în care apare edem lingual fără detresă respiratorie, pacienții pot necesita o monitorizare prelungită, deoarece tratamentul cu antihistamine și corticosteroizi poate fi insuficient.

Foarte rar, au fost raportate decese datorate angioedemului asociat cu edem laringian sau lingual. Este probabil ca pacienții cu afectarea linguală, glotică sau laringiană să aibă obstrucția căilor respiratorii superioare, în special cei cu antecedente chirurgicale ale tractului respirator superior. În cazul afectării limbii, glotei sau laringelui, poate apărea obstrucția căilor respiratorii, de aceea se impune tratament, inclusiv administrarea de soluție de epinefrină 1:1000 (0,3 ml – 0,5 ml) subcutan și/sau asigurarea permeabilității căilor respiratorii.

S-a raportat că pacienții de rasă neagră care utilizează inhibitorii ai ECA au o incidență mai mare de angioedem, comparativ cu celelalte rase.

Pacienții cu istoric de angioedem nerelaționat administrării IECA, prezintă un risc crescut de apariție a unui angioedem dacă primesc IECA- (vezi pct. 4.3 „Contraindicații”).

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 vildagliptin 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 tratamentului cu racecadotril, inhibitori mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin la un pacient la care deja se administrează un inhibitor ECA.

### Reacții anafilactoide în timpul desensibilizării la venin de albine

Rareori, pacienții care iau IECA și fac desensibilizare la venin de albine prezintă reacții anafilactoide grave, cu potențial letal. Aceste reacții au fost evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu IECA înainte de fiecare desensibilizare.

### Reacții anafilactoide în timpul aferezei LDL

Rareori, la pacienții în tratament cu IECA și care fac LDL-afereză cu sulfat de dextran, pot apărea reacții anafilactoide grave, cu potențial letal. Aceste reacții au fost evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu IECA înainte de fiecare afereză.

### Pacienți hemodializați

La pacienți dializați cu membrane cu flux înalt (de exemplu, AN 69®) și tratați concomitent cu IECA, au apărut reacții anafilactoide. La acești pacienți se recomandă utilizarea unui alt tip de membrană sau medicamente dintr-o altă clasă de antihipertensive.

### Hipoglicemie

La diabeticii tratați cu antidiabetice orale sau insulină, controlul glicemic se recomandă a fi atent monitorizat în timpul primei luni de tratament cu un inhibitor al ECA- (vezi pct. 4.5 „Interacțiuni cu alte medicamente, alte interacțiuni”, Antidiabetice).

### Tuse

În timpul tratamentului cu IECA poate apărea tusea. Caracteristic, această tuse este neproductivă, persistentă, și dispare la întreruperea tratamentului. Tusea indusă de tratamentul cu IECA trebuie inclusă în diagnosticul diferențial al tusei.

### Chirurgie/Anestezie

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

### Hiperkaliemie

Inhibitorii ECA pot provoca hiperkaliemie deoarece inhibă eliberarea aldosteronului. Efectul nu este, de obicei, semnificativ la pacienții cu funcție renală normală. Factorii de risc pentru apariția hiperkaliemiei include: insuficiența renală, agravarea funcției renale, vârsta (>70 ani), diabetul zaharat, afecțiunile intercurrente, în particular deshidratarea, decompensarea cardiacă acută, acidoza metabolică și utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul (de exemplu, spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid), pacienți care iau suplimente alimentare cu potasiu sau înlocuitori de sare cu potasiu, pacienți care iau medicamente care produc o creștere a potasemiei (de exemplu, heparină, trimetoprim sau cotrimoxazol cunoscute și sub denumirea de trimetoprim/sulfametoxazol și, în special, antagoniști ai aldosteronului sau blocanților receptorilor de angiotensină). Utilizarea suplimentelor alimentare cu potasiu, a diureticelor care economisesc potasiul sau a înlocuitorilor de sare cu potasiu, în special la pacienții cu funcție renală alterată, poate duce la creșterea semnificativă a potasemiei.

Hiperkaliemia poate determina aritmii severe, uneori fatale. Diureticele care economisesc potasiul și blocanții receptorilor pentru angiotensină- ar trebui utilizate cu prudență la pacienții cărora li se administrează inhibitori ECA, cu monitorizarea nivelului de potasiu seric și a funcției renale (vezi pct. 4.5).

### Litiu

În general, combinația litiu și enalapril nu este recomandată (vezi pct. 4.5 „Interacțiuni cu alte medicamente, alte interacțiuni”).

### Copii și adolescenți

Există o experiență clinică limitată referitoare la eficacitatea și siguranța administrării medicamentului la copiii hipertensivi > 6 ani, dar nu și pentru alte indicații. Există date limitate asupra farmacocineticii la copiii peste vârsta de 2 luni (vezi pct. 4.2 „Doze și mod de administrare”, 5.1 „Proprietăți farmacodinamice” și 5.2 „Proprietăți farmacocinetice”). Enap nu este recomandat la copii decât în tratamentul HTA.

Enap nu este recomandat la nou-născuți și la copiii cu rata de filtrare glomerulară <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, deoarece nu există suficientă experiență clinică- (vezi pct. 4.2 „Doze și mod de administrare”).

### 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. Enalaprilul nu va fi utilizat în primul trimestru de sarcină. 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) (vezi pct. 4.3 „Contraindicații”) și pct. 4.6 „Fertilitate, sarcină și alăptare”).

#### Diferențe etnice

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

#### Enap conține lactoză și sodiu

Enap conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu sub 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică poate fi considerat „fără sodiu”.

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

#### *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 enalapril poate apărea hiperkaliemie. Diureticele care economisesc potasiul (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 enalaprilul 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 monitorizarea frecventă a potasiului seric. (vezi pct. 4.4. - „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare, Hiperkaliemie”)

#### Diuretice (tiazidice sau de ansă)

Tratamentul anterior cu doze mari de diuretice poate determina scăderea volumului plasmatic și crește riscul de hipotensiune arterială la inițierea tratamentului cu enalapril (vezi pct. 4.4 „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”). Efectele hipotensive pot fi reduse prin întreruperea tratamentului cu diuretice, prin creșterea volumului circulant, prin administrare de sare sau prin inițierea terapiei cu doze mici de enalapril.

#### Alte antihipertensive

Administrarea concomitentă a altor medicamente antihipertensive poate crește efectul hipotensiv al enalaprilului. Utilizarea concomitentă cu nitroglicerina și cu nitrați sau alte vasodilatatoare, poate reduce și mai mult 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 blocaților 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 a litiului și IECA a fost raportată o creștere reversibilă a concentrațiilor plasmatiche ale litiului și a toxicității acestuia. Utilizarea concomitentă a diureticelor tiazidice poate crește adițional nivelele litemiei și riscul de toxicitate a litiului, în tratamentul concomitent cu IECA. Utilizarea enalaprilului concomitent cu litiul nu este recomandată, dar, în caz de necesitate, se recomandă monitorizarea atentă a nivelelor litemiei (vezi pct. 4.4 „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”).

#### Antidepresive triciclice/Antipsihotice/Anestezice/Narcotice

Administrarea concomitentă a anumitor anestezice, antidepresive triciclice și antipsihotice împreună cu IECA, poate duce la reducerea adițională a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.4 „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”).

#### Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)

Administrarea prelungită a AINS poate reduce efectul antihipertensiv al IECA.

AINS (inclusiv inhibitori COX-2) și IECA produc un efect aditiv asupra creșterii potasemiei și poate rezulta afectarea funcției renale. Aceste efecte sunt, de obicei, reversibile. Rareori, poate apărea insuficiența renală, în special la pacienții cu funcția renală afectată, de exemplu, la vârstnici și la pacienții cu volumul plasmatic scăzut, inclusiv la cei pe terapie diuretică. Pacienții trebuie hidratați adecvat și, după inițierea tratamentului concomitent, trebuie luată în considerare monitorizarea periodică a funcției renale.

#### Aur

La pacienții în tratament concomitent cu preparate injectabile cu aur (aurotiomalat de sodiu) și inhibitori ECA, inclusiv enalapril, au fost raportate rareori reacții nitritoide (simptomele includ eritem facial, greață, vărsături și hipotensiune arterială).

#### 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 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).

#### Simpatomimetice

Simpatomimeticele pot reduce efectele antihipertensive ale IECA.

#### Antidiabetice

Studiile epidemiologice au sugerat faptul că utilizarea concomitentă de IECA și antidiabetice (insulină, antidiabetice orale) pot produce o creștere a efectului hipoglicemiant, cu apariția riscului de hipoglicemie. Acest fenomen apare mai ales în primele săptămâni de terapie combinată, la pacienți cu afectare renală (vezi pct. 4.4 și 4.8).

#### Alcool

Alcoolul crește efectul hipotensiv al IECA.

#### Co-trimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol)

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

#### Acidul acetilsalicilic, tromboliticele și $\beta$ -blocantele

Enalaprilul poate fi administrat în siguranță în combinație cu acidul acetilsalicilic (în doze cardiologice), trombolitice și  $\beta$ -blocante.

#### Ciclosporină

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

#### Heparină

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



## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### Sarcina

Utilizarea IECA nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4).  
Utilizarea IECA în al doilea și al treilea trimestru de sarcină este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

În ciuda faptului că dovezile epidemiologice referitoare la riscul teratogen apărut în urma expunerii la inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente, o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. În cazul în care continuarea tratamentului cu IECA nu este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ, cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu IECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ. Se cunoaște faptul că tratamentul cu IECA în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină are efecte fetotoxice la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, întârziere în osificarea craniului) și induce toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) (vezi pct. 5.3). A apărut oligohidramnios matern, reprezentând, probabil, afectarea funcției renale fetale, care poate duce la contracturi ale membrelor, deformări craniofaciale și hipoplazie pulmonară. Dacă expunerea la IECA a avut loc în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă monitorizarea ecografică a funcției renale și a craniului. Nou-născuții și sugarii ale căror mame au utilizat IECA trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi, de asemenea, pct. 4.3 și 4.4).

### Alăptarea

Datele farmacocinetice limitate indică existența concentrațiilor foarte mici în laptele matern (vezi pct. 5.2). Deși aceste concentrații par să fie irelevante din punct de vedere clinic, utilizarea Enap 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 Enap 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

Enap nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Atunci când conduceți vehicule sau folosiți utilaje, trebuie luată în considerare posibilitatea apariției ocazionale a amețelilor sau oboselii.

## 4.8 Reacții adverse

- Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )
- Frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ )
- Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ )
- Rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ )
- Foarte rare ( $< 1/10\ 000$ )
- 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 secretiei inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH)
Tulburări metabolice și de nutriție			hipoglicemie (vezi pct. 4.4)			
Tulburări psihice		depresie	confuzie, nervozitate, însomnie	vise bizare, tulburări ale somnului		
Tulburări ale sistemului nervos	amețeli	cefalee, sincopă, tulburări ale gustului	somnolență, parestezii, vertij			
Tulburări oculare	vedere încețoșată					
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,	ileus, pancreatită, vărsături,	stomatită/aftoză bucală, glosită	angio- edem	

		tulburări ale gustului	dispepsie, constipație, anorexie, iritație gastrică, xerostomie, ulcer peptic		intestina l	
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, buzelor, lingual, glotic și/sau laringian (vezi pct. 4.4)	diaforeză, prurit, urticarie, alopecie	eritem multiform, sindrom Stevens-Johnson, dermatită exfoliativă, necroliză toxică epidermică, pemfigus, 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 sânului			impotență	ginecomastie		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	astenie	fatigabilitate	stare de rău, hipertermie			
Investigații diagnostice		hiperkaliemie, creștere a concentrației plasmatică 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.

#### 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](mailto:adr@anm.ro)  
website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

### Simptome

Există date limitate cu privire la supradozarea medicamentului la oameni. Caracteristica cea mai importantă a supradozării este hipotensiunea arterială marcată, ce debutează la șase ore de la ingestia comprimatelor, concomitent cu blocarea sistemului renină-angiotensină și stupoare. Simptomele asociate cu supradozarea IECA pot include șoc circulator, tulburări electrolitice, insuficiență renală, hiperventilație, tahicardie, palpitații, bradicardie, amețeli, anxietate și tuse. Nivele plasmatice de enalaprilat de 100 și 200 ori mai mari decât dozele terapeutice au fost raportate după ingestia a 300 mg și, respectiv, 440 mg enalapril.

### Tratament

Tratamentul recomandat al supradozării este perfuzia i.v. de ser fiziologic. La apariția hipotensiunii arteriale, pacientul va fi plasat în poziție culcată. La nevoie, se poate administra o perfuzie cu angiotensină II și/sau catecolamine i.v. După ingestie recentă, se vor lua măsuri de eliminare a maleatului de enalapril (de exemplu, provocarea de vărsături, lavaj gastric, administrarea de absorbant și sulfat de sodiu). Enalaprilatul poate fi eliminat din circulație prin hemodializă: (vezi pct. 4.4 „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”, *Pacienți hemodializați*). Terapia cu pacemaker este indicată în bradicardia rezistentă la tratament. Se vor monitoriza continuu semnele vitale, electroliții serici și creatininemia.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

*Grupa farmacoterapeutică:* medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, cod ATC: C09AA02

#### Mecanism de acțiune

Maleatul de enalapril este sarea de maleat a enalaprilului, derivat de doi aminoacizi, L-alanina și L-prolina. Enzima de conversie a angiotensinei (ECA) este o peptidildipeptidază ce catalizează conversia angiotensinei I în substanța presoare angiotensina II. După absorbție, enalaprilul este hidrolizat în enalaprilat, ce inhibă ECA. Inhibarea ECA determină scăderea concentrației plasmatice a angiotensinei II, ceea ce duce la creșterea activității plasmatice a reninei (datorită îndepărtării feedbackului negativ al eliberării de renină) și scade secreția de aldosteron.

ECA este identică cu kininaza II. Astfel, enalaprilul poate bloca și degradarea bradichininei, un vasopresor peptidic potent. Rolul acestui efect terapeutic al enalaprilului rămâne să fie elucidat.

Cu toate că mecanismul prin care enalaprilul scade tensiunea arterială este inhibiția primară a sistemului renină-angiotensină-aldosteron, enalaprilul are efect antihipertensiv chiar la pacienții hipertensivi cu renină scăzută.

### Efecte farmacodinamice

Administrarea enalaprilului la pacienți cu hipertensiune reduce tensiunea arterială atât în poziție culcată, cât și ridicată, fără o creștere semnificativă a frecvenței cardiace.

Hipotensiunea posturală simptomatică nu este frecventă. La unii pacienți, reducerea optimă a tensiunii arteriale necesită câteva săptămâni de tratament. Întreruperea bruscă a tratamentului nu a fost urmată cu creșterea rapidă a tensiunii arteriale.

Inhibarea eficientă a activității ECA are loc după 2 – 4 ore de la administrarea orală a unei doze unice de enalapril. Debutul activității antihipertensive poate fi observat după o oră de la administrare, cu reducerea maximă a tensiunii arteriale, după 4 - 6 ore de la administrare. Durata efectului depinde de doză. La dozele recomandate, efectele antihipertensive și hemodinamice se mențin cel puțin 24 ore.

În studiile hemodinamice la pacienți cu hipertensiune arterială esențială, reducerea tensiunii arteriale a fost acompaniată de reducerea rezistenței periferice, cu creșterea debitului cardiac, și o modificare minimă sau absentă a frecvenței cardiace. După administrarea enalaprilului s-a constatat o creștere a fluxului renal, cu o rată nemodificată a filtrării. Nu s-a evidențiat retenție de apă sau sodiu. La pacienții cu rată scăzută a filtrării glomerulare anterior tratamentului, de obicei, aceasta a crescut după tratament.

În studiile clinice pe termen scurt la pacienți diabetici și ne-diabetici cu afecțiuni renale, după administrarea enalaprilului s-a observat scăderea albuminuriei, a excreției urinare de IgG și a proteinelor totale urinare.

După administrarea concomitentă cu diuretice tiazidice, efectele hipotensive ale enalaprilului sunt cel puțin aditive. Enalaprilul poate reduce sau preveni apariția hipopotasemiei induse de tiazide.

La pacienți cu insuficiență cardiacă și tratament cu digitalice și diuretice, tratamentul cu formă orală sau injectabilă de enalapril a fost asociat cu scăderea rezistenței periferice și a tensiunii arteriale. Debitul cardiac a crescut, în timp ce frecvența cardiacă (de obicei, ridicată la pacienții cu insuficiență cardiacă), a scăzut. Presiunea capilară pulmonară a fost, de asemenea, redusă. Toleranța la exercițiu, precum și severitatea insuficienței cardiace, măsurată după criteriile New York Heart Association, s-au ameliorat. Aceste acțiuni au continuat în timpul tratamentului cronic.

La pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară spre moderată, enalaprilul a ameliorat dilatația cardiacă progresivă și insuficiența cardiacă, lucru evidențiat prin reducerea volumelor ventriculare stângi diastolice și sistolice, precum și prin fracția de ejeție îmbunătățită.

### Eficacitate și siguranță clinică

Un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat (SOLVD Studiul de prevenție) a examinat o populație cu disfuncție ventriculară stângă asimptomatică (FEVS<35%). 4 228 pacienți au fost distribuiți randomizat și au primit fie placebo (n=2 117), fie enalapril (n=2 111). În grupul placebo, 818 pacienți au avut insuficiență cardiacă sau au decedat (38,6%), comparativ cu cei 630 pacienți din grupul enalapril (29,8%) (reducerea riscului: 29%; 95% ÎI; 21 - 36%; p<0,001). 518 pacienți din grupul placebo (24,5%) și 434 din grupul enalapril (20,6%) au decedat sau au fost spitalizați pentru apariția sau agravarea insuficienței cardiace (reducerea riscului: 20%; 95% ÎI; 9-30%; p<0,001).

Un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat (SOLVD Studiul de tratament) a examinat o populație cu insuficiență cardiacă congestivă simptomatică, datorată unei disfuncții sistolice (fracție de ejeție <35%). 2 569 pacienți care au primit tratament convențional pentru insuficiență cardiacă au fost distribuiți randomizat pentru a primi fie placebo (n=1 284), fie enalapril (n=1 285). Au fost 510 decese în grupul placebo (39,7%), comparativ cu 452 decese din grupul enalapril (35,2%) (reducerea riscului: 16%; 95% ÎI, 5 - 26%; p=0,0036). Au existat 461 decese cardiovasculare în grupul placebo, iar în grupul enalapril, 399 (reducerea riscului: 18%, 95% ÎI, 6 - 28%, p<0,002), mai ales datorită scăderii numărului de decese datorate insuficienței cardiace progresive (251 în grupul placebo și 209 în grupul enalapril, reducerea riscului: 22%, 95% ÎI, 6 - 35%). Au fost mai puțini pacienți decedați sau spitalizați pentru agravarea insuficienței cardiace (736 în grupul placebo și 613 în grupul enalapril; reducerea riscului: 26%; 95% ÎI, 18 - 34%; p<0,0001). Per total, în studiul SOLVD, la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă, enalaprilul a redus riscul de infarct de miocard cu 23% (95% ÎI, 11 - 34%; p<0,001) și riscul de spitalizare pentru angină pectorală instabilă cu până la 20% (95% ÎI, 9 - 29%; p<0,001).

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) 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, și pentru alți inhibitori ai ECA și blocați ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocații 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.

### Copii și adolescenți

Există o experiență clinică limitată referitoare la utilizarea enalaprilului la copiii hipertensivi > 6 ani. Într-un studiu clinic ce a cuprins 110 copii hipertensivi cu vârsta între 6 și 16 ani, cu greutatea  $\geq 20$  kg și rata filtrării glomerulare  $>30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, pacienții cu greutatea <50 kg au primit 0,625, 2,5 sau 20 mg enalapril zilnic, iar pacienții cu greutatea  $\geq 50$  kg au primit 1,25, 5 sau 40 mg enalapril zilnic. Administrarea unei doze zilnice unice a scăzut tensiunea arterială în funcție de mărimea dozei. Efectul antihipertensiv dependent de doză al enalaprilului a fost consistent în toate subgrupele (vârstă, stadiu Tanner, sex, rasă). Cea mai mică doză studiată 0,625 mg și 1,25 mg, corespunzătoare unei doze medii de 0,02 mg/kg, o dată pe zi, nu a părut să asigure o eficacitate antihipertensivă consistentă. Doza maximă studiată a fost de 0,58 mg/kg (până la 40 mg), o dată pe zi. Reacțiile adverse înregistrate la copii nu au fost diferite de cele înregistrate la adulți.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Comprimatele de enalapril sunt absorbite rapid, iar concentrațiile plasmatice maxime apar după o oră de la administrare. Pe baza recuperării urinare, gradul de absorbție a enalaprilului din comprimatul de enalapril administrat oral este de aproximativ 60%. Absorbția enalaprilului administrat pe cale orală nu este influențată de consumul de alimente.

După absorbție, enalaprilul administrat pe cale orală este hidrolizat rapid și extensiv la enalaprilat, un inhibitor potent al enzimei de conversie a angiotensinei. Concentrațiile maxime de enalaprilat apar după 4 ore de la administrarea unei doze orale de enalapril comprimate. Timpul de înjumătățire efectiv pentru acumularea enalaprilatului după administrarea unor doze multiple de enalapril comprimate este de 11 ore. La subiecții cu funcție renală normală, concentrațiile plasmatice stabile de enalaprilat au fost atinse după 4 zile de tratament.

### Distribuție

După administrarea unor doze terapeutice, enalaprilatul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 60%.

### Metabolizare

În afară de conversia la enalaprilat, nu există date despre o metabolizare semnificativă al enalaprilului.

### Eliminare

Excreția enalaprilatului se face în principal pe cale renală. Principalele componente din urină sunt enalaprilatul, în proporție de 40% din doza administrată și enalaprilul nemodificat (aproximativ 20%).

### Insuficiență renală

Concentrațiile plasmatiche ale enalaprilului și enalaprilatului sunt crescute la pacienții cu insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență renală ușoară spre moderată (clearance-ul creatininei 40-60 ml/min) concentrațiile stabile AUC pentru enalaprilat au fost de aproximativ două ori mai mari decât la pacienții cu funcție renală normală, după administrarea a unei doze unice de 5 mg/zi. În insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei  $\leq 30$  ml/min), AUC a crescut de aproximativ 8 ori. Timpul de înjumătățire efectiv al enalaprilatului după administrarea unor doze multiple de maleat de enalapril este prelungit în insuficiență renală, ca și timpul de atingere a concentrației stabile- (vezi pct. 4.2 „Doze și mod de administrare”). Enalaprilatul poate fi îndepărtat din circulația generală prin hemodializă. Clearance-ul dializei este de 62 ml/min.

### Copii și adolescenți

Un studiu farmacocinetic cu doze multiple a inclus 40 copii hipertensivi de ambele sexe, cu vârste cuprinse între 2 luni și  $\leq 16$  ani, după administrarea zilnică orală a unor doze de 0,07 – 0,14 mg/kg maleat de enalapril. Nu au existat diferențe majore între farmacocinetica enalaprilatului la copii, comparativ cu datele de la adulți. Datele au indicat o creștere a AUC (normalizată la doza/greutate corporală) o dată cu creșterea în vârstă; această creștere nu a fost observată în cazul normalizării AUC în funcție de suprafața corporală. La concentrații stabile, timpul efectiv de înjumătățire-acumulare pentru enalaprilat a fost de 14 ore.

### Alăptarea

După administrarea unei doze orale unice de 20 mg la cinci femei aflate în perioada post-partum, valoarea medie a concentrației maxime de enalapril în lapte a fost de 1,7  $\mu\text{g/l}$  (interval 0,54 până la 5,9  $\mu\text{g/l}$ ) la 4-6 ore după administrare. Valoarea medie a concentrației maxime de enalaprilat a fost 1,7  $\mu\text{g/l}$  (interval 1,2 până la 2,3  $\mu\text{g/l}$ ); concentrațiile maxime s-au înregistrat la momente diferite de timp, pe o perioadă de 24 ore. Utilizând datele despre concentrația maximă în lapte, se estimează că, pentru un sugar alimentat exclusiv cu lapte uman, cantitatea maximă ingerată ar putea fi de aproximativ 0,16 % din doza ajustată în funcție de greutate, care a fost administrată mamei. La o femeie careia 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  $\mu\text{g/l}$  după 4 ore de la administrare și o concentrație maximă de enalaprilat de 0,75  $\mu\text{g/l}$  la aproximativ 9 ore de la administrare. Concentrațiile totale de enalapril și enalaprilat măsurate în lapte pe o perioadă de 24 ore a fost de 1,44  $\mu\text{g/l}$  și, respective, 0,63  $\mu\text{g/l}$ .

Concentrațiile de enalaprilat din laptele uman au fost nedetectabile ( $< 0,2 \mu\text{l}$ ) 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**

Rezultatele unor studii convenționale de siguranță farmacologică, de toxicitate la doze repetate, genotoxicitate și potențial carcinogenic, nu evidențiază probleme speciale de siguranță. Studiile de toxicitate reproductivă sugerează că enalaprilul nu are efecte asupra fertilității și performanțelor reproductive la șobolani și nu prezintă efecte teratogenice. Într-un studiu pe femele de șobolan tratate în perioada premergătoare rutului și în gestație, a apărut o incidență crescută a deceselor puilor în perioada de alăptare. Produsul traversează placentă și este excretat în laptele matern. Clasa inhibitorilor ECA s-a dovedit a avea efecte fetotoxice (producând leziuni și/sau deces fetal) în cazul administrării în al doilea și al treilea trimestru de sarcină.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

*Enap 2,5 mg și Enap 5 mg*  
Hidrogenocarbonat de sodiu  
Lactoză monohidrat  
Amidon de porumb  
Hidroxiopropilceluloză (E463)  
Stearat de magneziu (E572)  
Talc (E553b)

*Enap 10 mg și Enap 20 mg*  
Hidrogenocarbonat de sodiu  
Lactoză monohidrat  
Amidon de porumb  
Oxid roșu de fer (E172)  
Oxid galben de fer (E172) - numai în comprimatele de 20 mg  
Talc  
Stearat de magneziu (E572)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

#### **ENAP 2,5 mg comprimate**

Cutie cu 2 blistere din Al/OPA-Al-PVC a câte 10 comprimate

#### **Enap 5 mg comprimate**

Cutie cu 2 blistere din Al/OPA-Al-PVC a câte 10 comprimate

Cutie cu 3 blistere din Al/OPA-Al-PVC a câte 10 comprimate

Cutie cu 6 blistere din Al/OPA-Al-PVC a câte 10 comprimate

#### **Enap 10 mg comprimate**

Cutie cu 2 blistere din Al/OPA-Al-PVC a câte 10 comprimate

Cutie cu 3 blistere din Al/OPA-Al-PVC a câte 10 comprimate

Cutie cu 6 blistere din Al/OPA-Al-PVC a câte 10 comprimate

#### **Enap 20 mg comprimate**

Cutie cu 2 blistere din Al/OPA-Al-PVC a câte 10 comprimate

Cutie cu 3 blistere din Al/OPA-Al-PVC a câte 10 comprimate

Cutie cu 6 blistere din Al/OPA-Al-PVC a câte 10 comprimate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.



## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale la eliminare.

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**

Enap 2,5 mg comprimate

7897/2015/01

Enap 5 mg comprimate

7898/2015/01-03

Enap 10 mg comprimate

7899/2015/01-03

Enap 20 mg comprimate

7900/2015/01-03

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

Reinnoirea autorizatiei - Iunie 2015

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iunie 2024