

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Enalapril P F F 5 mg comprimate

Enalapril# P F F 10 mg comprimate

Enalapril P F F 20 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Enalapril P F F 5 mg comprimate

Fiecare comprimat conține maleat de enalapril 5 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat: 100,98 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

Enalapril P F F 10 mg comprimate

Fiecare comprimat conține maleat de enalapril 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat: 97,30 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

Enalapril P F F 20 mg comprimate

Fiecare comprimat conține maleat de enalapril 20 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat: 89,80 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Enalapril P F F 5 mg comprimate

Comprimate rotunde, plate, de culoare albă sau aproape albă

Enalapril MCC 10 mg

Comprimate rotunde, lenticulare, de culoare albă sau aproape albă, cu o linie mediană pe una din fețe și diametrul de 7 mm. Linia mediană nu este destinată divizării comprimatelor în doze egale.

Enalapril MCC 20 mg

Comprimate rotunde, lenticulare, de culoare albă sau aproape albă, cu două linii mediane pe una din fețe și diametrul de 7 mm. Liniile mediane nu sunt destinate divizării comprimatelor în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Enalapril P F F#comprimate este indicat în tratamentul hipertensiunii arteriale, al insuficienței cardiace simptomatice și prevenirea insuficienței cardiace simptomatice la pacienții cu disfuncție asimptomatică a ventriculului stâng (fracția de ejeție $\leq 35\%$).

(vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Hipertensiune arterială

Doza inițială este de 5 până la maxim 20 mg maleat de enalapril, în funcție de gradul hipertensiunii arteriale și de starea clinică a pacientului (vezi mai jos).

Enalapril se administrează o dată pe zi.

În caz de hipertensiune moderată, doza inițială recomandată este de 5 până la 10 mg maleat de enalapril.

Administrarea dozei inițiale la pacienții cu un sistem renină-angiotensină-aldosteron puternic activat (de exemplu hipertensiune renovasculară, depleție de sodiu și/sau volemică, decompensare cardiacă sau hipertensiune arterială severă) poate determina o scădere marcată a tensiunii arteriale. La acești pacienți, este recomandată o doză inițială de 5 mg maleat de enalapril sau mai mică, iar inițierea tratamentului trebuie să se efectueze sub supraveghere medicală.

Tratamentul anterior cu doze mari de diuretice poate genera depleție volemică și risc de hipotensiune arterială atunci când se inițiază tratamentul cu enalapril. La acești pacienți, este recomandată o doză inițială de 5 mg sau mai mică. Dacă este posibil, utilizarea diureticului trebuie întreruptă cu 2-3 zile înaintea începerii tratamentului cu enalapril. Trebuie monitorizate funcția renală și potasemia.

Doza de întreținere uzuală este de 20 mg maleat de enalapril pe zi.

Doza de întreținere maximă este de 40 mg maleat de enalapril pe zi.

(vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1)..

Insuficiență cardiacă/Disfuncție asimptomatică a ventriculului stâng

În tratamentul insuficienței cardiace simptomatice, enalapril este utilizat ca terapie adjuvantă la tratamentul cu diuretice și, acolo unde este cazul, la tratamentul cu digitalice sau beta-blocante. La pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică sau disfuncție asimptomatică a ventriculului stâng, doza inițială de enalapril este de 2,5 mg și trebuie administrată sub strictă supraveghere medicală pentru a determina efectul inițial asupra tensiunii arteriale. În absența acestuia sau după tratamentul eficace al hipotensiunii simptomatice de după inițierea tratamentului cu enalapril pentru insuficiență cardiacă, doza trebuie crescută gradat până la doza de menținere uzuală de 20 mg, administrată în doză unică sau în două prize, după cum tolerează pacientul. Această stabilire treptată a dozei se recomandă a fi efectuată în decursul unei perioade de 2 până la 4 săptămâni. Doza maximă este de 40 mg maleat de enalapril pe zi, administrată în două prize.

Propunerea de stabilire treptată a dozei de enalapril la pacienții cu insuficiență cardiacă/ disfuncție asimptomatică a ventriculului stâng :

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

*La pacienții cu funcție renală afectată sau care utilizează diuretice, trebuie urmate precauții speciale (vezi pct. 4.4).

Atât înainte, cât și după începerea tratamentului cu enalapril (vezi pct. 4.4), trebuie monitorizate îndeaproape tensiunea arterială și funcția renală, deoarece au fost raportate hipotensiune arterială și (mai rar) insuficiență renală consecutivă. La pacienții tratați cu diuretice, doza acestora trebuie redusă, dacă este posibil, înainte de începerea tratamentului cu enalapril. Apariția hipotensiunii arteriale după doza inițială de enalapril nu sugerează că hipotensiunea arterială va reapărea în timpul tratamentului cronic cu enalapril și nu exclude utilizarea continuă a medicamentului. De asemenea, potasemia trebuie monitorizată.

(vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1)..

Insuficiență renală:

Dozele se adaptează în funcție de clearance-ul creatininei:

- pentru valori cuprinse între 30-80 ml/min., doza recomandată inițial este de 5-10 mg maleat de enalapril pe zi,
- pentru valori cuprinse între 10-30 ml/min., 2,5-5 mg maleat de enalapril pe zi;
- pentru valori mai mici sau egale cu 10 ml/min., 2,5 mg maleat de enalapril în zilele în care se efectuează dializă (vezi pct.4.4).

Ulterior doza poate fi crescută în funcție de răspunsul terapeutic; se vor controla frecvent potasemia și nivelul plasmatic al creatininei.

Pacienți vârstnici

Doza este stabilită de medic și este bazată pe funcționarea rinichiului (vezi pct.4.4).

Copii și adolescenți

Experiența din studiile clinice privind utilizarea enalapril la copiii hipertensivi este limitată (vezi pct. 4.4, 5.1 și 5.2).

Pentru pacienții care pot înghiți comprimate, doza trebuie individualizată în funcție de starea clinică a pacientului și de răspunsul tensiunii arteriale la tratament. Doza inițială recomandată este de 2,5 mg la pacienții cu greutatea între 20 și 50 kg și de 5 mg la pacienții cu greutatea peste 50 kg. Enalapril este administrat o dată pe zi. Doza trebuie ajustată în funcție de necesitățile pacientului până la maxim 20 mg pe zi, la pacienții cu greutatea între 20 și 50 kg și este de 40 mg la pacienții cu greutatea peste 50 kg (vezi pct. 4.4).

Deoarece nu sunt disponibile date, enalapril nu este recomandat la nou-născuți și la copiii cu rata filtrării glomerulare < 30 ml/min/1,73 m².

Mod de administrare

Administrare orală.

Deoarece absorbția comprimatelor de Enalapril#P FF comprimate, nu este influențată de alimente, comprimatele se pot administra anterior, concomitent sau ulterior ingestiei de alimente.

După administrarea primei doze, pacientul va rămâne culcat și sub supravegherea medicului cel puțin 2 ore, pentru a evita eventualele fenomene ortostatice.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la enalapril sau la oricare dintre excipienți.

Antecedente de edem angioneurotic asociat unui tratament anterior cu inhibitori ai ECA.

Edem angioneurotic ereditar sau idiopatic.

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

- Administrarea concomitentă a Enalapril#P FF comprimate cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min/1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipotensiunea arterială simptomatică:

Hipotensiunea simptomatică a fost rar întâlnită la pacienții cu hipertensiune necomplicată. Este mai probabil ca hipotensiunea să apară la pacienții tratați cu enalapril, dacă aceștia prezintă hipovolemie, de exemplu prin tratament diuretic, regim hiposodat, dializă, diaree sau vomă (vezi pct. 4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune și pct. 4.8. Reacții adverse) .

La unii pacienți cu insuficiență cardiacă, cu sau fără insuficiență renală asociată, s-a observat apariția hipotensiunii simptomatice. Aceasta apare cel mai probabil la pacienții cu un grad mai sever de insuficiență cardiacă, reflectat de utilizarea unor doze mari de diuretice de ansă, hiponatremie sau disfuncție renală.

La acești pacienți tratamentul trebuie început sub supraveghere medicală, iar ei trebuie urmăriți îndeaproape ori de câte ori doza de enalapril, și/sau diuretice este ajustată. Este necesară o supraveghere atentă și în cazul pacienților cu cardiopatie ischemică sau afecțiuni cerebrovasculare, la care o scădere exagerată a tensiunii arteriale poate duce la infarct miocardic sau accident vascular cerebral. Dacă apare hipotensiune, pacientul trebuie culcat și, dacă este necesar, se va administra o perfuzie intravenoasă cu ser fiziologic. Un răspuns

hipotensiv tranzitor nu constituie o contraindicație pentru continuarea tratamentului, care se poate face de obicei fără dificultate de îndată ce tensiunea arterială a crescut prin corectarea volemiei. Administrând enalapril, la unii pacienți cu insuficiență cardiacă care au tensiune arterială normală sau scăzută poate apărea o scădere suplimentară a tensiunii arteriale sistemice. Acest efect este previzibil și de obicei nu reprezintă un motiv de întrerupere a tratamentului. Dacă hipotensiunea devine simptomatică, poate fi necesară o reducere a dozei și/sau întreruperea diureticului și/sau a tratamentului cu enalapril.

Stenoză aortică/cardiomiopatie hipertrofică:

Ca și în cazul altor vasodilatatoare, inhibitorii enzimei de conversie trebuie administrați cu prudență la pacienții cu obstrucție la nivelul camerei de ejecție a ventriculului stâng.

Afectarea funcției renale:

La unii pacienți cu insuficiență cardiacă, după începerea tratamentului cu inhibitori ai ACE poate apărea o agravare a disfuncției renale. În această situație a fost semnalată instalarea insuficienței renale acute, de obicei reversibilă. Pacienții cu insuficiență renală pot necesita doze reduse și/sau mai rare de Enalapril comprimate (vezi pct. 4.2. Doze și mod de administrare). La unii pacienți cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic s-au observat creșteri ale ureei sanguine și ale creatininei serice, reversibile însă la întreruperea terapiei. Acest fenomen este mai frecvent la pacienții cu insuficiență renală. Atunci când li s-a administrat enalapril, concomitent cu un diuretic, unii pacienți fără nici o afecțiune renală aparentă preexistentă au dezvoltat creșteri de obicei minore și tranzitorii ale ureei sanguine și ale creatininei serice. În acest caz pot fi necesare o reducere a dozei și/sau întreruperea diureticului și/sau a tratamentului cu enalapril.

Hipertensiune renovasculară:

Enalaprilul trebuie administrat sub supraveghere medicală atentă, deoarece există riscul insuficienței renale acute.

Transplant renal:

Nu există experiență privind administrarea enalapril la pacienții cu un transplant renal recent. Ca urmare, tratamentul cu enalapril nu este recomandat.

Insuficiență hepatică:

Foarte rar, administrarea de inhibitori ai ECA a fost asociată cu un sindrom care a debutat prin icter colestatic și a evoluat până la necroză hepatică fulminantă și (uneori) deces. Mecanismul acestui sindrom nu este cunoscut. La pacienții cărora li se administrează inhibitori ai ECA și dezvoltă icter sau la care valorile serice ale enzimelor hepatice cresc marcat, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie întrerupt și se va institui supraveghere medicală adecvată.

Hipersensibilitate/Edem angioneurotic:

S-au înregistrat rare cazuri de edem angioneurotic al feței, extremităților, buzelor, limbii, glotei și/sau laringelui la pacienții tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, inclusiv enalapril. Acestea pot apărea în orice moment pe durata tratamentului. În asemenea cazuri enalapril, va fi întrerupt imediat și se va trece la o monitorizare corespunzătoare până la dispariția completă a simptomelor, înainte de a externa pacientul. În situațiile în care edemul s-a localizat la față sau buze, fenomenele s-au remis de obicei fără tratament, deși antihistaminicele au fost utile pentru atenuarea simptomelor.

Edemul angioneurotic asociat cu edem laringian poate fi fatal. Când sunt interesate limba, glota sau laringele, cu pericol de obstrucție a căilor respiratorii, trebuie administrat prompt un tratament adecvat cum ar fi adrenalină subcutanat, soluție 1:1000 (0,3 ml până la 0,5 ml). Pacienții cu antecedente de edem angioneurotic nelegat de tratamente cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei pot avea un risc crescut de angioedem când primesc inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (vezi pct. 4.3. Contraindicații).

Pacienții hemodializați:

La pacienții dializați și tratați simultan cu un inhibitor de ACE au fost raportate reacții anafilactoide în cazul folosirii membranelor de flux crescut (de ex. AN69). La acești pacienți se recomandă utilizarea altor tipuri de membrane de dializă sau a altor clase de agenți antihipertensivi.

Tusea:

La pacienții tratați cu inhibitori de ACE a fost semnalată o tuse neproductivă, persistentă, care dispare la întreruperea tratamentului. Tusea indusă de inhibitori de ACE trebuie avută în vedere la stabilirea diagnosticului diferențial al tusei.

Chirurgie/Anestezie:

La pacienții supuși unor intervenții chirurgicale majore sau în timpul anesteziei cu agenți care produc hipotensiune, enalaprilul blochează formarea angiotensinei II secundară eliberării compensatorii de renină. Dacă apare hipotensiunea și se consideră că este datorată acestui mecanism, ea se poate corecta prin expansiune volemică.

Potasiul seric:

Inhibitorii enzimei de conversie pot provoca hiperkaliemie datorită scăderii secreției de aldosteron; hiperkaliemia este favorizată de restricția severă de sodiu, insuficiența cardiacă, diabetul zaharat și medicamentele care favorizează reținerea de potasiu. (vezi pct. 4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune)

Reacții anafilactoide în timpul desensibilizării față de hymenoptere:

Rareori, pacienții tratați cu inhibitori ai ACE în timpul desensibilizării față de veninul de hymenoptere au prezentat reacții anafilactoide cu potențial letal.

Aceste reacții pot fi evitate prin oprirea temporară a administrării inhibitorilor de ACE înaintea fiecărei desensibilizări.

Lactoza:

Produsul conține lactoză.

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.

Copii și adolescenți

Experiența privind eficacitatea și siguranța utilizării la copiii hipertensivi cu vârsta peste 6 ani este limitată și nu există experiență în alte indicații. Pentru copiii cu vârsta peste 2 luni, datele farmacocinetice disponibile sunt limitate. (Vezi, de asemenea, pct. 4.2, 5.1 și 5.2).

Enalapril nu este recomandat la copii pentru alte indicații decât hipertensiune arterială.

Deoarece nu sunt disponibile date, enalapril nu este recomandat la nou-născuți și la copiii cu rata filtrării glomerulare < 30 ml/min/1,73 m² (vezi pct.4.2).

Pacienți cu diabet zaharat:

În cazul pacienților cu diabet zaharat tratați cu antidiabetice orale sau cu insulină, trebuie monitorizată strict glicemia în timpul primei luni de tratament cu inhibitor al ECA (vezi pct.4.5).

Deosebiri etnice:

Similar altor inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, la pacienții de rasă neagră, enalaprilul este aparent mai puțin eficient în reducerea tensiunii arteriale decât la pacienții de rasă albă, posibil datorită prevalenței ridicate de valori mici ale reninei la populația hipertensivă neagră.

Sarcina:

Tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) nu trebuie început în timpul sarcinii. În cazul în care continuarea tratamentului cu IECA nu este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu IECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ (vezi punctele 4.3. și 4.6.).

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

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților 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 aliskirenelui (vezi pct. 4.5 și 5.1).

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

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

4.5 Interacțiuni cu alte produse medicamentoase, alte interacțiuni

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, a blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenelui, 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).

Alți agenți antihipertensivi:

Când se utilizează enalapril, împreună cu alte medicamente antihipertensive poate apărea un efect aditiv.

Diuretice care economisesc potasiul sau suplimente de potasiu:

În experiențele clinice, potasiul s-a menținut de obicei în limite normale. La pacienți hipertensivi tratați cu Enalapril comprimate în monoterapie timp de până la 48 de săptămâni s-a observat o creștere medie a potasiului seric de aproximativ 0,2 mEq/l. La pacienții tratați cu enalapril și un diuretic tiazidic pierderea de potasiu datorată diureticului a fost de obicei atenuată de efectul enalaprilului. Dacă enalapril se administrează concomitent cu un diuretic care produce pierdere de potasiu, hipopotasemia indusă de diuretic poate fi ameliorată. Factorii de risc pentru apariția hiperpotasemiei includ insuficiența renală, diabetul zaharat și utilizarea simultană de diuretice care economisesc potasiu (de ex. spironolactonă, triamteren sau amilorid), suplimente de potasiu sau substituenți de sare de bucătărie care conțin potasiu. Utilizarea suplimentelor de potasiu, a diureticelor care economisesc potasiu sau a substituenților de sare de bucătărie care conțin potasiu, mai ales la pacienții cu funcție renală alterată, pot duce la o creștere semnificativă a potasiului seric. Dacă se consideră indicată utilizarea concomitentă a substanțelor mai sus menționate, ele vor trebui folosite cu prudență și cu o monitorizare frecventă a potasiului seric.

Litiul:

Ca și în cazul altor medicamente care elimină sodiu, clearance-ul litiului poate fi redus. De aceea litiul seric trebuie monitorizat cu atenție dacă se administrează săruri de litiu.

Diuretice:

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

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

Antidepresive triciclice/Antipsihotice/Anestezice/Narcotice

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

Antiinflamatoarele nesteroidiene (inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei-2(COX-2)):

Antiinflamatoarele nesteroidiene *inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei-2(COX-2)* pot reduce efectul antihipertensiv al enalaprilului prin inhibarea formării prostaglandinelor vasodilatatoare și retenție hidrosalină.

Glococorticoizii pot diminua efectul antihipertensiv al enalaprilului prin retenție hidrosalină.

Simpatomimetice:

Simpatomimeticele pot reduce efectul antihipertensiv al inhibitorilor enzimei de conversie.

Antidiabetice:

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

Alcool:

Alcoolul crește efectul hipotensiv al inhibitorilor de ACE.

Săruri de aur

La pacienții la care se administrează concomitent un tratament injectabil cu săruri de aur (aurotiomalat de sodiu) cu inhibitori ai ECA, inclusiv enalapril, au fost raportate, rar, reacții nitritoide (simptomele includ eritem facial, greață, vărsături și hipotensiune arterială).

Acid acetilsalicilic, trombolitice, beta-blocante

Enalaprilul poate fi administrat concomitent cu acidul acetilsalicilic (în doze cardiologice), tromboliticele și beta-blocantele.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina:

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

În ciuda faptului că dovezile epidemiologice privind riscul teratogen apărut în urma expunerii la inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente, o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. În cazul în care continuarea tratamentului cu IECA nu este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu IECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ.

Se cunoaște faptul că tratamentul cu IECA în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină are efecte fetotoxice la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, întârziere în osificarea craniului) și induce toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) (vezi pct. 5.3.). Dacă expunerea la IECA a avut loc în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă monitorizarea ecografică a funcției renale și a craniului. Nou-născuții și sugarii ale căror mame au utilizat IECA trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi de asemenea punctul 4.3. și 4.4.).

Alăptarea:

Datele farmacocinetice limitate indică existența concentrațiilor foarte mici în laptele matern (vezi pct. 5.2.). Deși aceste concentrații par să fie irelevante din punct de vedere clinic, utilizarea enalapril în timpul alăptării nu este recomandată în cazul prematurilor și nici în primele săptămâni după naștere, datorită riscului ipotetic de reacții adverse cardio-vasculare și renale, precum și datorită faptului că nu există suficientă experiență clinică. În cazul sugarilor mai mari, utilizarea enalapril 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 sau de a folosi utilaje

Enalaprilul nu influențează direct capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Este necesară prudență mai ales la începutul tratamentului, din cauza riscurilor legate de eventuala scăderea excesivă a tensiunii arteriale.

4.8 Reacții adverse

Ca toate medicamentele, enalaprilul poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Ierarhizarea incidenței (prezentată în tabelul de mai jos) este utilizată pentru evaluarea frecvenței reacțiilor adverse:

Foarte frecvent ($>1/10$).

Frecvent ($>1/100, <1/10$).

Mai puțin frecvente ($>1/1000, <1/100$).

Rar ($>1/10000, <1/1000$).

Foarte rar ($<1/10000$, incluzând cazurile izolate).

Tulburări hematologice și limfatice:

Mai puțin frecvente: - anemii (incluzând anemia aplastică și hemolitică), mai ales la bolnavii dializați și la cei cu transplant renal

Rare: - neutropenie, scăderi ale hemoglobinei și hematocritului, trombocitopenie, agranulocitoză, depresie a măduvei, pancitopenie, limfadenopatie, tulburări autoimune

Tulburări metabolice și de nutriție:

Mai puțin frecvente: - hipoglicemie (vezi punctul 4.4. atenționările și precauțiile speciale în cazul pacienților diabetici)

Tulburări ale sistemului nervos/psihice:

Frecvente: - dureri de cap, depresie

Mai puțin frecvente: - confuzie, somnolență, insomnie, nervozitate, parestezie, vertij

Rare: - anomalii ale perioadei de vis, tulburări de somn

Tulburări oculare:

Foarte frecvente: - vedere neclară

Tulburări cardiace și vasculare:

Foarte frecvente: - amețeli

Frecvente: - hipotensiune (incluzând hipotensiune ortostatică), sincopă, infarct miocardic sau accident cerebrovascular posibil secundar unei hipotensiuni excesive la pacienții cu risc crescut, durere anginoasă, tulburări de ritm, angină pectorală, tahicardie

Mai puțin frecvente: - hipotensiune ortostatică, palpitații

Rare: - sindrom Raynaud

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

Foarte frecvent: - tuse

Frecvente: - dispnee

Mai puțin frecvente: - rinoree, dureri faringiene, bronhospasm/astm

Rare: - infiltrate pulmonare, rinite, alveolite alergice

Tulburări gastrointestinale:

Foarte frecvente: - greață

Frecvente: - diaree, dureri abdominale, alterare a gustului

Mai puțin frecvente: - ileus, pancreatită, vomă, dispepsie, constipație, anorexie, iritare gastrică, uscăciunea gurii, ulcer peptic

Rare: - stomatite, afte

Foarte rare: - angioedem intestinal

Tulburări hepatobiliare:

Rare: - hepatite, atât hepatocelulare cât și colestatice

Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat:

Frecvente: - rash, hipersensibilitate/edem angioneurotic: edem angioneurotic la nivelul feței, extremităților, buzelor, limbii, glotei și laringelui

Mai puțin frecvente: - diaforeză, prurit, urticarie, alopecie

Rare: - eritem multiform, sindrom Stevens-Johnson, dermatite exfoliante, necroliză epidermică toxică, pemfigus

S-a raportat un complex de simptome care poate include febră, serozită, vasculită, mialgii/miozită, artralgii/artrită, anticorpi antinucleari prezenți, VSH crescut, eozinofilie și leucocitoză

Tulburări renale și ale căilor urinare:

Mai puțin frecvente: - disfuncții renale, proteinurie, insuficiență renală

Rare: - oligurie

Tulburări ale aparatului genital și sânului:

Mai puțin frecvente: - impotență

Rare: - ginecomastie

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:

Foarte frecvente: - astenie

Frecvente: - oboseală

Mai puțin frecvente: - crampe musculare, tinitus, febră

Investigații diagnostice:

Frecvente: - hipokaliemie, creșterea creatininei serice

Mai puțin frecvente: - creșterea ureei în sânge, hiponatremie

Rare: - elevarea enzimelor din ficat și a bilirubinei serice

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

Există puține date disponibile în ceea ce privește supradozarea la om. Simptomele cele mai importante care apar în supradozare, raportate până în prezent, sunt hipotensiune marcată, care începe la aproximativ 6 ore după administrarea tabletelor, concomitent cu blocarea sistemului renină-angiotensină, și stupor. După ingestia de 300 mg și de 440 mg enalapril s-au înregistrat niveluri ale enalaprilatului seric de 100 și respectiv de 200 de ori mai mari decât cele observate după administrarea dozelor terapeutice.

Tratamentul recomandat în supradozare este perfuzia intravenoasă de soluție normal salină. Dacă ingestia este recentă se va induce vărsătura. Enalaprilatul poate fi îndepărtat din circulație prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: PRODUSE ACTIVE PE SISTEMUL RENINĂ-ANGIOTENSINĂ-INHIBITORI AI ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI (IECA)

Codul ATC: C09A A02

Enalapril comprimate conține ca substanță activă sarea maleică de enalapril, un derivat a doi aminoacizi, L-alanina și L-prolina.

ECA (enzima de conversie a angiotensinei) este o peptidil-dipeptidază care catalizează conversia angiotensinei I la angiotensina II (substanță vasoconstrictoare și stimulantă a secreției de aldosteron). După administrare orală, enalaprilul este absorbit rapid și apoi hidrolizat la enalaprilat, care este un inhibitor de ACE (enzima de conversie a angiotensinei) de înaltă specificitate, fără grupări sulfhidril și cu acțiune de lungă durată, împiedicând consecutiv transformarea angiotensinei I în angiotensină II. Mecanismul de acțiune al enalaprilului nu este deplin cunoscut. Scăderea tensiunii arteriale se datorește, în principal, micșorării formării angiotensinei II din plasmă. La efectul antihipertensiv poate contribui inhibarea unor sisteme renină-angiotensină tisulare; de asemenea acumularea unor metaboliți vasodilatatori (bradikina, postaglandine, oxid azotic), care se formează ca urmare directă sau indirectă a inhibării enzimei de conversie.

Activitatea efectivă de inhibare a ACE apare, în mod obișnuit, după 2 – 4 ore de la administrarea dozei individuale de enalapril. Apariția activității antihipertensive s-a observat după aproximativ o oră, cu un pic al reducerii presiunii sanguine la 4 – 6 ore după administrare. Durata efectului depinde de doza administrată. La doze recomandate, efectele antihipertensive și hemodinamice au fost menținute pentru cel puțin 24 ore.

Enalaprilul este eficace în toate stadiile hipertensiunii arteriale, de la ușoară la severă. Inhibitorii enzimei de conversie administrați la hipertensivi, scad tensiunea arterială sistolică și diastolică, atât în clinostatism cât și în ortostatism. Rezistența periferică totală scade, fără modificare semnificativă a frecvenței și debitului cardiac, a presiunii pulmonare capilare și a reflexelor vegetative circulatorii. La bolnavii cu insuficiență cardiacă, scăderea rezistenței periferice

datorită arteriolodilatației, poate determina creșterea debitului cardiac, iar venodilatația prin scăderea întoarcerii venoase poate ameliora dispneea.

Inhibitorii enzimei de conversie previn hipertrofia ventriculului stâng la hipertensivi, întârziind dezvoltarea insuficienței cardiace. Administrați în perioada post-infarct miocardic acut, împiedică remodelarea ventriculară, diminuează frecvența altor infarcte și a episoadelor de angină instabilă, micșorează ritmul aritmiilor ventriculare și scad mortalitatea.

La nivel renal inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei determină creșterea fluxului sanguin și a filtrării glomerulare, îndeosebi a arteriolei postglomerulare. Este favorizată excreția de sodiu și apă și reținerea potasiului în organism.

Inhibitorii enzimei de conversie pot reduce proteinuria la bolnavii cu nefropatia diabetică și întârzie evoluția acesteia.

Într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat placebo (studiu de prevenire SOLVD) a fost examinată populația cu disfuncție asimptomatică a ventriculului stâng (FEV_S<35%). 4228 pacienți au fost randomizați să primească fie placebo (n=2117), fie enalapril (n=2111). În grupul placebo, 818 pacienți au prezentat insuficiență cardiacă sau au decedat (38,6%), comparativ cu 630 din grupul tratat cu enalapril (29,8%) (reducerea riscului: 29%; 95% ÎI; 21 - 36%; p<0,001). 518 pacienți din grupul placebo (24,5%) și 434 din grupul tratat cu 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).

Într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat placebo (studiu de prevenire SOLVD) a fost examinată populația cu insuficiență cardiacă congestivă simptomatică, determinată de disfuncția sistolică (fracția de evacuare < 35%). 2569 pacienți care primeau tratamentul convențional pentru insuficiență cardiacă au fost desemnați randomizat să primească fie placebo (n=1284), fie enalapril (n=1285). În grupul placebo, au existat 510 decese (39,7%), comparativ cu 452 din grupul tratat cu enalapril (35,2%) (reducerea riscului 16%; 95% ÎI; 5 - 26%; p=0,0036). În grupul placebo, au existat 461 decese din cauze cardiovasculare, comparativ cu 399 din grupul tratat cu enalapril (reducerea riscului 18%; 95% ÎI; 6 - 28%; p<0,002), probabil datorită reducerii numărului de decese datorate insuficienței cardiace progresive (251 în grupul placebo comparative cu 209 în grupul tratat cu enalapril; reducerea riscului 22%; 95% ÎI; 6 - 35%). Un număr mai mic de pacienți au decedat sau au fost spitalizați din cauza agravării insuficienței cardiace (736 în grupul placebo și 613 în grupul tratat cu enalapril; reducerea riscului 26%; 95% ÎI; 18 - 34%; p<0,0001). În plus, în studiul SOLVD, la pacienții cu disfuncție a ventriculului stâng, enalaprilul a redus riscul de infarct miocardic cu 23% (95% ÎI; 11 - 34%; p<0,001) și a redus riscul de spitalizare pentru angină pectorală instabilă cu 20% (95% ÎI; 9 - 29%; p<0,001).

Experiența utilizării la copiii hipertensivi cu vârsta peste 6 ani este limitată. Într-un studiu clinic care a inclus 110 copii hipertensivi, cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani, cu greutatea ≥20 kg și rata filtrării glomerulare >30 ml/min/1,73 m², pacienții cu greutatea <50 kg au primit 0,625, 2,5 sau 20 mg enalapril pe zi, iar pacienții cu greutatea ≥50 kg au primit 1,25, 5 sau 40 mg enalapril pe zi. Enalaprilul, administrat o dată pe zi, a redus tensiunea arterială în funcție de doză. Eficacitatea antihipertensivă dependentă de doză a enalaprilului a fost semnificativă în toate subgrupurile (vârstă, stadiu Tanner, gen, rasă). Totuși, cele mai mici doze studiate, 0,625 mg și 1,25 mg, corespunzătoare unei medii de 0,02 mg/kg și zi, nu au oferit o eficacitate antihipertensivă consistentă. Doza maximă studiată a fost 0,58 mg/kg (până la 40 mg) o dată pe zi. Profilul reacțiilor adverse la copii nu este diferit de cel al adulților.

Copii și adolescenți

Experiența utilizării la copiii hipertensivi cu vârsta peste 6 ani este limitată. Într-un studiu clinic care a inclus 110 copii hipertensivi, cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani, cu greutatea ≥20 kg și rata filtrării glomerulare >30 ml/min/1,73 m², pacienții cu greutatea <50 kg au primit 0,625, 2,5 sau 20 mg enalapril pe zi, iar pacienții cu greutatea ≥50 kg au primit 1,25, 5 sau 40 mg enalapril pe zi. Enalaprilul, administrat o dată pe zi, a redus tensiunea arterială în funcție de doză. Eficacitatea antihipertensivă dependentă de doză a enalaprilului

a fost semnificativă în toate subgrupurile (vârstă, stadiu Tanner, gen, rasă). Totuși, cele mai mici doze studiate, 0,625 mg și 1,25 mg, corespunzătoare unei medii de 0,02 mg/kg și zi, nu au oferit o eficacitate antihipertensivă consistentă. Doza maximă studiată a fost 0,58 mg/kg (până la 40 mg) o dată pe zi. Profilul reacțiilor adverse la copii nu este diferit de cel al adulților.

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

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

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

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

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criteriile finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție :

Enalaprilul administrat oral se absoarbe rapid din tractul gastrointestinal. Proporția de absorbție este de aproximativ 60%. Absorbția nu este influențată de prezența alimentelor. Concentrația plasmatică maximă de enalapril se realizează după o oră de la administrare, iar cea de enalaprilat după 4 ore.

Distribuție:

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

Biotransformarea:

Enalaprilul este transformat în ficat în enalaprilat, metabolit responsabil de activitatea biologică. Enalaprilatul nu este metabolizat în continuare. Timpul mediu de înjumătățire al enalaprilatului, la administrare repetată, în condițiile realizării stării de echilibru, este de 11 ore. La subiecții cu funcții renale normale, starea de echilibru a concentrațiilor serice de enalaprilat a fost atinsă după 4 zile de tratament. În afară de conversia enalaprilului la enalaprilat, nu s-au găsit alte evidențe semnificative ale metabolizării enalaprilului.

Eliminarea:

Excreția se face în proporție de 61% renal, 18% ca enalapril și 43% ca enalaprilat; prin scaun se elimină în proporție de 33% (6% ca enalapril, 27% ca

enalaprilat). Enalaprilatul poate fi eliminat din circulație prin hemodializă și dializă peritoneală. Clearance-ul la dializă este de 62ml/min.

Disfuncții la nivel renal:

Expunerea la enalapril și enalaprilat este crescută la pacienții cu insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență renală medie spre moderată (clearance-ul creatininei de 40-60ml/min) starea de echilibru a ASC (aria de sub curba concentrație-timp) a enalaprilatului a fost de aproximativ de două ori mai mare decât în cazul pacienților cu funcții renale normale, după administrarea a 5mg de enalapril o dată pe zi. În cazuri severe de insuficiență renală (clearance-ul creatininei \leq 30ml/min), ASC a fost crescut de aproximativ 8 ori. Timpul de înjumătățire a enalaprilatului după administrări repetate de enalapril este prelungit la acest nivel de insuficiență renală și starea de echilibru este întârziată.

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 μ g/l (interval 0,54 până la 5,9 μ g/l) la 4 – 6 ore după administrare. Valoarea medie a concentrației maxime de enalaprilat a fost 1,7 μ g/l (interval 1,2 până la 2,3 μ g/l); concentrațiile maxime s-au înregistrat la momente diferite de timp pe o perioadă de 24 ore. Utilizând datele despre concentrația maximă în lapte, ingestia maximă estimată la un sugar alimentat exclusiv la sân ar putea fi de aproximativ 0,16% din doza maternă ajustată în funcție de greutate. La o femeie care a luat o doză orală zilnică de 10 mg enalapril timp de 11 luni s-a determinat în lapte o concentrație maximă de enalapril de 0.75 μ g/l la aproximativ 9 ore de la administrare. Concentrația totală de enalapril și enalaprilat măsurată în lapte pe o perioadă de 24 ore a fost de 1,44 μ g/l și, respectiv, 0,63 μ g/l. Concentrațiile de enalaprilat din lapte au fost nedetectabile (<0,2 μ g/l) la 4 ore după administrarea unei doze unice de 5 mg enalapril la o mamă și 10 mg la două mame; concentrațiile de enalapril nu au fost determinate.

Copii și adolescenți

Un studiu farmacocinetic, cu doze repetate, a fost efectuat la 40 de copii hipertensivi, băieți și fete, cu vârstă cuprinsă între 2 luni și 16 ani, după administrarea zilnică a 0,07 până la 0.14 mg/kg maleat de enalapril. Nu a existat nici o diferență majoră în farmacocinetica enalaprilatului la copii comparativ cu datele existente la adulți. Datele au indicat o creștere a ASC (regularizată prin doză per greutate) corelată cu creșterea vârstei; totuși, o creștere a ASC nu este observată când datele sunt ajustate în funcție de aria suprafeței corporale. La starea de echilibru, timpul de înjumătățire plasmatică mediu efectiv al acumulării de enalaprilat a fost de 14 ore.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele nonclinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Într-un studiu în care femele șobolan au primit enalapril înainte de împerechere și în timpul gestației, a apărut o creștere a incidenței decesului puilor în timpul lactației. S-a arătat că medicamentul traversează placentă și este excretat în lapte. S-a arătat, de asemenea, că inhibitorii ACE, ca și clasă, sunt fetotoxice (cauzează răniri și/sau moartea fătului) când sunt administrate în trimestrele doi și trei de sarcină.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Povidona K 30
Talc
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 25°C.

A se păstra în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Enalapril PFF 5 mg comprimate

Cutie pliantă cu 2 blistere din folie Al/PVC a câte 10 comprimate fiecare.

Enalapril#PFF 10 mgcomprimate

Cutie pliantă cu 2 blistere din folie Al/PVC a câte 10 comprimate fiecare.

Enalapril PFF 20 mgcomprimate

Cutie pliantă cu 2 blistere din folie Al/PVC a câte 10 comprimate fiecare.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. MAGISTRA C&C S.R.L.

B-dul Aurel Vlaicu nr. 82A, 900055, Constanța, România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ENALAPRIL PFF 5 mg, APP nr. 8886/2016/01

ENALAPRIL PFF 10 mg, APP nr. 8887/2016/01

ENALAPRIL#PFF 20 mg, APP nr. 8888/2016/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare - Mai 2003

Data reînnoirii autorizației – Aprilie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie, 2021

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