

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ENALAPRIL LPH 5 mg comprimate

ENALAPRIL LPH 10 mg comprimate

ENALAPRIL LPH 20 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Enalapril LPH 5 mg

Fiecare comprimat conține maleat de enalapril 5 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 67,500 mg.

Enalapril LPH 10 mg

Fiecare comprimat conține maleat de enalapril 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 135 mg.

Enalapril LPH 20 mg

Fiecare comprimat conține maleat de enalapril 20 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 270 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Enalapril LPH 5 mg comprimate

Comprimate albe, rotunde, plate, inscripționate cu E5 pe una din fețe

Enalapril LPH 10 mg comprimate

Comprimate albe, rotunde, plate, inscripționate cu E10 pe una din fețe

Enalapril LPH 20 mg comprimate

Comprimate albe, rotunde, plate, inscripționate cu E 20 pe una din fețe

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Enalapril LPH este indicat în:

- Hipertensiune arterială esențială în toate stadiile evolutive;

- Hipertensiune arterială renovasculară (cu excepția cazurilor de stenoză de arteră renală bilaterală sau pe rinichi unic funcțional);
- Insuficiență cardiacă congestivă (eventual în asociere cu diuretice și digitale); disfuncție ventriculară stângă asimptomatică sau după infarct miocardic acut (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Hipertensiune arterială esențială: inițial 5 - 20 mg maleat de enalapril, în funcție de gradul hipertensiunii arteriale, de afecțiunile asociate și de tratamentele concomitente, în priză unică, zilnic. În hipertensiunea arterială ușoară, doza recomandată inițial este de 5-10 mg maleat de enalapril în priză unică, zilnic. Pentru celelalte stadii ale hipertensiunii arteriale, doza inițială recomandată este de 20 mg maleat de enalapril în priză unică, zilnic. Doza uzuală de întreținere este de 20 mg maleat de enalapril în priză unică, zilnic. Doza poate fi crescută treptat în funcție de răspunsul terapeutic, fără a depăși 40 mg maleat de enalapril pe zi. În condițiile asocierii cu diuretice și în hipertensiunea arterială renovasculară, doza recomandată inițial este de 5 mg maleat de enalapril în priză unică, zilnic sau mai puțin, ulterior doza poate fi crescută treptat, în funcție de răspunsul terapeutic (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1); doza uzuală de întreținere este de 20 mg maleat de enalapril în priză unică, zilnic.

- În insuficiența renală dozele se adaptează în funcție de clearance-ul creatininei.

1

Gradul afectării renale	Clearance-ul creatininei (ml/min)	Doza inițială (mg/zi)
Insuficiența renală ușoară	< 80 > 30 ml/min	5 - 10 mg
Insuficiența renală moderată	≤ 30 > 10 ml/min	2,5 - 5 mg
Insuficiența renală severă și dializați	≤ 10 ml/min	2,5 mg în zilele cu dializă*

*Enalaprilul este hemodializabil; în ziua hemodializei se va administra o doză de 2,5 mg maleat de enalapril, iar în zilele în care bolnavul nu este supus hemodializei doza va fi adaptată în funcție de valorile tensiunii arteriale.

În insuficiența cardiacă: inițial 2,5 mg maleat de enalapril pe zi în priză unică; dacă este necesar doza poate fi mărită treptat (în 2 - 4 săptămâni); doza de întreținere recomandată este de 20 mg maleat de enalapril pe zi, în 1 - 2 prize. Doza maximă este de 40 mg/zi, administrată în două prize.

Comprimetele se administrează oral indiferent de aportul concomitent de alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la enalapril sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Edem angioneurotic determinat de un inhibitor al enzimei de conversie sau edem angioneurotic idiopatic în antecedente.

Sarcină și alăptare.

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipotensiune arterială simptomatică

Hipotensiunea arterială simptomatică a fost rar întâlnită la pacienții cu hipertensiune arterială necomplicată. Este mai probabil ca hipotensiunea arterială să apară la pacienții hipertensivi tratați cu enalapril dacă aceștia prezintă hipovolemie, de exemplu prin tratament diuretic, regim hiposodat, dializă, diaree sau vărsături (vezi pct. 4.5 și 4.8). La pacienții cu insuficiență cardiacă, cu sau fără insuficiență renală asociată, s-a observat apariția hipotensiunii arteriale simptomatice. Aceasta este mai probabilă în caz de insuficiență cardiacă avansată care necesită doze mari de diuretice de ansă și este însoțită de hiponatremie și insuficiență renală. La acești pacienți tratamentul trebuie început sub supraveghere medicală și este necesară supravegherea strictă ori de câte ori este crescută doza de enalapril sau de diuretice. 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 arterială, pacientul trebuie așezat în poziție orizontală și, dacă este necesar, se va administra o perfuzie intravenoasă cu soluție izotonă de clorură de sodiu. Un răspuns hipotensiv tranzitor nu constituie o contraindicație pentru continuarea tratamentului, care se poate face de obicei fără dificultate imediat ce tensiunea arterială a crescut prin corectarea volemiei.

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

Stenoza 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

Hipotensiunea arterială care urmează începerii tratamentului cu inhibitori ai enzimei de conversie poate determina agravarea insuficienței renale.

La pacienții cu insuficiență renală poate fi necesară reducerea dozelor sau și administrarea la intervale mai mari (vezi pct. 4.2). În această situație au fost semnalate cazuri de insuficiență renală acută, obișnuit reversibilă.

La unii pacienți cu stenoza bilaterală a arterelor renale sau stenoza arterei renale pe rinichi unic, se produc creșteri ale ureei și ale creatininei plasmatice, de aceea inhibitorii enzimei de conversie sunt de regulă contraindicați. Atunci când s-a administrat enalapril concomitent cu un diuretic, unii pacienți fără nicio afecțiune renală aparentă preexistentă, au prezentat creșteri ale ureei și ale creatininei plasmatice, de obicei minore și tranzitorii. În acest caz poate fi necesară reducerea dozei și/sau întreruperea diureticului și/sau a tratamentului cu enalapril.

Hipersensibilitate/edem angioneurotic

La pacienții tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie, inclusiv enalapril, s-au raportat rare cazuri de edem angioneurotic al feței, al extremităților, al buzelor, al limbii, al gotei și/sau al laringelui. Acestea pot să apară în orice moment pe durata tratamentului. În astfel de cazuri, tratamentul cu enalapril trebuie întrerupt imediat și pacientul trebuie monitorizat corespunzător până la dispariția completă a simptomelor. În situațiile în care edemul s-a localizat la față sau la 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 letal. Când sunt interesate limba, glota sau laringele, cu pericol de obstrucție a căilor respiratorii, trebuie instituit prompt un tratament adecvat care poate include soluție de adrenalină 1:1000 injectată subcutanat (0,3 ml până la 0,5 ml) și/sau măsuri care să asigure permeabilitatea căilor aeriene.

Pacienții cu antecedente de edem angioneurotic fără legătură cu tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie pot prezenta un risc crescut de edem angioneurotic (vezi pct. 4.3).

Reacții anafilactoide în timpul desensibilizării față de hymenoptere

Pacienții tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie în timpul desensibilizării față de veninul de hymenoptere pot prezenta rareori reacții anafilactoide care pun viața în pericol. Aceste reacții pot fi evitate prin întreruperea temporară a administrării inhibitorilor enzimei de conversie înainte fiecărei desensibilizări.

Pacienți hemodializați

La pacienții dializați și tratați simultan cu un inhibitor al enzimei de conversie au fost raportate reacții anafilactoide mai ales când se utilizează membrane de permeabilitate mare. La acești pacienți se recomandă utilizarea altor tipuri de membrane de dializă sau a altor clase de medicamente antihipertensive.

Tuse

Inhibitorii enzimei de conversie pot determina tuse. În mod caracteristic tusea este neproductivă, persistentă și dispare la întreruperea tratamentului. La stabilirea diagnosticului diferențial al tusei trebuie avută în vedere și posibilitatea determinării acesteia de către inhibitorii enzimei de conversie.

Chirurgie/anestezie

La pacienții supuși unor intervenții chirurgicale majore sau în timpul anesteziei cu medicamente care determină hipotensiune arterială, enalaprilul blochează formarea angiotensinei II secundară eliberării compensatorii de renină.

Dacă apare hipotensiune arterială și se consideră că este datorată acestui mecanism, aceasta se poate corecta prin expansiune volemică.

Potasiul plasmatic

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).

La pacienții cu insuficiență hepatică eficacitatea enalaprilului poate fi scăzută datorită incapacității de transformare metabolică în enalaprilat activ.

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

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

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

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

Enalapril LPH 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

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea inhibitorilor enzimei de conversie la copii.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Tratamentul antihipertensiv

Utilizarea concomitentă a de enalapril și alte medicamente antihipertensive are efect aditiv.

Potasiul plasmatic

În studiile clinice, concentrația plasmatică a potasiului s-a menținut de obicei în limite normale. La pacienții hipertensivi tratați cu enalapril în monoterapie timp de până la 48 de săptămâni s-a observat o creștere medie a concentrației plasmatică a potasiului 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 enalaprilul se administrează concomitent cu un diuretic care determină pierdere de potasiu, hipokaliemia indusă de diuretic poate fi ameliorată.

Factorii de risc pentru apariția hiperkaliemiei includ insuficiență renală, diabet zaharat și utilizare concomitentă de diuretice care economisesc potasiu (de exemplu spironolactonă, triamteren sau amilorid), de 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, poate determina creșterea semnificativă a potasiului plasmatic.

Dacă se consideră indicată utilizarea concomitentă a medicamentelor mai sus menționate, se impune prudență la utilizarea lor și monitorizarea frecventă a concentrației plasmatică a potasiului.

Litiul plasmatic

Ca și în cazul altor medicamente care elimină sodiu, clearance-ul litiului poate fi redus.

De aceea, în cazul în care se administrează săruri de litiu, concentrația plasmatică a litiului trebuie monitorizată cu atenție.

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

La unii pacienți cu funcție renală afectată tratați cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, administrarea concomitentă cu inhibitori ai enzimei de conversie poate determina deteriorarea funcției renale. Acest efect este de obicei reversibil.

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu se recomandă folosirea enalaprilului în sarcină. Dacă în timpul tratamentului survine o sarcină, administrarea de enalapril trebuie întreruptă cât mai curând posibil. Inhibitorii enzimei de conversie pot determina morbiditate și mortalitate fetală și neo-natală atunci când sunt administrați în timpul trimestrelor doi și trei de sarcină. Utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie pe parcursul acestei perioade s-a însoțit de afectare fetală și neonatală incluzând hipotensiune arterială, insuficiență renală, hiperkaliemie și/sau hipoplazie craniană a nou-născutului. S-a mai raportat oligohidramnios datorat probabil scăderii funcției renale fetale, care poate determina contracturi ale membrilor, deformări cranio-faciale și hipoplazie pulmonară. Dacă se utilizează enalapril, pacienta trebuie informată asupra riscului potențial pentru făt. Aceste efecte adverse asupra embrionului și fătului nu sunt determinate probabil de expunerea la inhibitorii enzimei de conversie exclusiv în primul trimestru de sarcină.

Nou-născuții ai căror mame au luat enalapril trebuie supravegheați îndeaproape pentru hipotensiune arterială, oligurie și hiperkaliemie. Enalaprilul, care traversează placentă, este îndepărtat cu oarecare succes din circulația neo-natală prin dializă peritoneală, iar teoretic poate fi îndepărtat prin exsanguinotransfuzie.

Enalaprilul și enalaprilatul sunt secretați în laptele matern în cantități foarte mici. În general, inhibitorii enzimei de conversie sunt contraindicați în timpul alăptării.

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

Enalaprilul poate avea influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (poate determina confuzie, vertij).

4.8 Reacții adverse

S-a demonstrat că enalaprilul este în general bine suportat. În studiile clinice, incidența globală a reacțiilor adverse nu a fost mai mare la cei tratați cu enalapril comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo.

În cea mai mare parte, reacțiile adverse au fost ușoare și tranzitorii și nu au necesitat întreruperea tratamentului.

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost vertijul și cefaleea. La 2 – 3 % dintre pacienți s-au raportat oboseală și astenie. Alte reacții adverse au apărut la mai puțin de 2 % dintre pacienți și au inclus: hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, sincopă, greață, diaree, crampe musculare, erupții cutanate și tuse.

Mai puțin frecvent s-au raportat disfuncție renală, insuficiență renală și oligurie.

Hipersensibilitate/Edem angioneurotic

Rareori au fost raportate cazuri de edem angioneurotic al feței, al extremităților, al buzelor, al limbii, al glotei și/sau al laringelui (vezi pct. 4.4).

Reacții adverse care au apărut foarte rar, cuprind:

Tulburări cardiace: infarct miocardic, durere toracică, palpitații, tulburări de ritm, angină pectorală.

Tulburări vasculare: accident vascular cerebral posibil secundar hipotensiunii arteriale marcate la pacienții cu risc mare (vezi pct. 4.4), sindrom Raynaud.

Tulburări gastro-intestinale: ileus, pancreatită, insuficiență hepatică, hepatită (hepatocelulară sau colestatică), icter, dureri abdominale, vărsături, tulburări dispeptice, constipație, anorexie, stomatită.

Tulburări ale sistemului nervos și tulburări psihice: depresie, confuzie, somnolență, insomnie, nervozitate, parestezii, vertij, anomalii ale perioadei de vis.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale: infiltrate pulmonare, bronhospasm/astm bronșic, dispnee, rinoree, faringite și disfonie.

Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: transpirații abundente, eritem multiform, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, pemfigus, prurit, urticarie, alopecie.

Alte reacții adverse: impotență, bufeuri, modificări ale sensibilității gustative, tinitus, glosită, vedere neclară.

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. Pot să apară erupții cutanate, fotosensibilitate sau alte manifestări cutanate.

Modificări ale testelor de laborator

Administrarea de enalapril a fost însoțită rareori de modificări cu importanță clinică ale parametrilor standard de laborator. Au fost observate creșteri ale ureei sanguine și ale creatininei plasmatice, precum și creșteri ale enzimelor hepatice și/sau ale bilirubinei plasmatice, hiperkaliemie și hiponatremie. Acestea sunt de obicei reversibile la întreruperea tratamentului cu enalapril. Au fost raportate scăderi ale hemoglobinei și ale hematocritului.

De la introducerea în terapie, s-a raportat un număr redus de cazuri de neutropenie, trombocitopenie, depresie a măduvei hematogene și agranulocitoză; relația de cauzalitate cu enalapril nu a putut fi exclusă.

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

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Există puține date disponibile în ceea ce privește supradozajul la om. Simptomele cele mai importante care au fost raportate până în prezent, sunt hipotensiune arterială marcată care apare la aproximativ 6 ore de la administrarea comprimatelor și stare de stupeoare. După ingestia a 300 mg, respectiv 440 mg enalapril s-au înregistrat concentrații plasmatice ale enalaprilatului de 100 ori, respectiv de 200 de ori mai mari decât cele observate după administrarea dozelor terapeutice.

Tratamentul recomandat în supradozaj este perfuzie intravenoasă de soluție salină izotonă. Poate fi benefică administrarea unei perfuzii cu angiotensină II în cazul în care aceasta este disponibilă. Dacă ingestia este recentă, se provoacă vărsături. Enalaprilatul poate fi îndepărtat din circulație prin hemodializă (vezi pct. 4.4).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: produse active pe sistemul renină-angiotensină, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, codul ATC: C09AA02

Enalaprilul este un derivat a doi aminoacizi, L-alanina și L-prolina sub formă de maleat.

Enzima de conversie a angiotensinei (ECA) este o peptidil-dipeptidază care catalizează transformarea angiotensinei I în angiotensina II ca substanță activă presoare.

După absorbție, enalaprilul este hidrolizat în enalaprilat, care inhibă ECA.

Inhibarea ECA determină scăderea angiotensinei II din plasmă având drept consecință efectul vasodilatator și scăderea secreției de aldosteron. Diminuarea nivelului plasmatic al angiotensinei II determină creșterea activității reninei plasmatice ca urmare a îndepărtării mecanismului feed-back negativ de eliberare a reninei.

ECA este identică cu kininaza II, responsabilă de degradarea bradikininei.

De aceea, enalaprilul poate favoriza acumularea de bradikinină – o peptidă vasodilatatoare activă.

Rolul bradikininei în efectele terapeutice ale enalaprilului rămâne a fi definit.

Deși se consideră că mecanismul prin care enalaprilul reduce tensiunea arterială este în principal supresia sistemului renină-angiotensină-aldosteron cu rol major în reglarea tensiunii arteriale, enalaprilul are acțiune antihipertensivă chiar în hipertensiunea cu nivele scăzute de renină.

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

Apariția hipotensiunii simptomatice posturale nu este frecventă. La unii pacienți, obținerea unei reduceri optime a tensiunii arteriale poate necesita câteva săptămâni de tratament.

Înteruperea bruscă a tratamentului cu enalapril nu a fost asociată cu o creștere rapidă a tensiunii arteriale.

Inhibiția eficace a activității ECA apare de obicei la 2-4 ore după administrarea orală a unei doze unice de enalapril. Debutul efectului antihipertensiv apare de obicei la o oră și este maxim la 4-6 ore de la administrare. Durata efectului este dependentă de doză. La dozele recomandate, s-a dovedit că efectele antihipertensive și hemodinamice au fost menținute timp de cel puțin 24 de ore.

În studiile de hemodinamică efectuate la pacienți cu hipertensiune arterială esențială, reducerea tensiunii arteriale a fost însoțită de o reducere a rezistenței arteriale periferice cu creșterea debitului cardiac și modificări minime sau nule ale frecvenței cardiace. După administrarea de enalapril, s-a observat creșterea fluxului sanguin renal; rata de filtrare glomerulară a rămas neschimbată. Nu s-a semnalat retenție de sodiu sau de apă. Totuși, la pacienții cu rată de filtrare glomerulară scăzută înainte de tratament, aceasta a crescut de obicei.

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

Modificările hemodinamice observate în cursul terapiei intravenoase cu enalaprilat sunt similare cu cele observate după administrarea orală de maleat de enalapril.

Atunci când se administrează împreună cu diuretice tiazidice, efectele enalaprilului de reducere a tensiunii arteriale sunt cel puțin aditive. Enalaprilul poate reduce sau preveni dezvoltarea hipokaliemiei indusă de tiazide.

Tratamentul cu enalapril a fost asociat cu efecte favorabile asupra fracțiunilor lipoproteice plasmatice și cu efect favorabil asupra concentrației colesterolului total sau neinfluențarea acestuia.

În studiile clinice proprietățile cardioprotectoare ale enalaprilului au fost demonstrate prin efectele benefice asupra speranței de viață și încetinirea evoluției insuficienței cardiace la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică; întârzierea dezvoltării insuficienței cardiace simptomatice la pacienții asimptomatici cu disfuncție ventriculară stângă; prevenirea afecțiunilor ischemice coronariene la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă, în special reducerea incidenței infarctului miocardic și reducerea spitalizării datorate anginei pectorale instabile.

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

Enalaprilul administrat oral este absorbit rapid, concentrațiile plasmatice maxime de enalapril fiind atinse într-o oră. Pe baza cantității regăsite în urină, proporția absorbției enalaprilului administrat oral este de aproximativ 60%.

După absorbție, enalaprilul este hidrolizat rapid și metabolizat în mare parte cu formare de enalaprilat, un inhibitor puternic al enzimei de conversie a angiotensinei. Concentrațiile plasmatice maxime de enalaprilat apar la aproximativ 4 ore după o doză orală de enalapril. Excreția enalaprilatului este în principal renală. Timpul mediu de înjumătățire al enalaprilatului, la administrare repetată, în condițiile stării de echilibru, este de 11 ore. Absorbția enalaprilului administrat oral nu este influențată de prezența alimentelor.

Legarea de proteinele plasmatice se face în proporție de 50 - 60% și nu este probabil importantă pentru comportarea farmacocinetică.

Studiile efectuate la câini indică faptul că enalaprilul traversează puțin/deloc bariera hematoencefalică; enalaprilatul nu traversează bariera hematoencefalică.

Cu excepția conversiei la enalaprilat, nu există dovezi sugestive pentru o metabolizare semnificativă a enalaprilului.

Excreția enalaprilatului este predominant renală. Principalii compuși din urină sunt enalaprilatul, reprezentând aproximativ 40% din doză și enalaprilul ca atare.

Enalaprilatul poate fi îndepărtat din circulația generală prin hemodializă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studii efectuate la șoarece și șobolan cu doze de 150, respectiv 300 de ori mai mari decât cele terapeutice pentru om, nu au evidențiat efecte carcinogene.

Nu au fost semnalate reacții adverse asupra funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Enalapril LPH 5 mg

Lactoză monohidrat

Acid maleic

Croscarmeloză sodică

Stearat de zinc

Enalapril LPH 10 mg

Lactoză monohidrat

Acid maleic

Croscarmeloză sodică

Stearat de zinc

Enalapril LPH 20 mg

Lactoză monohidrat

Acid maleic

Croscarmeloză sodică

Stearat de zinc

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, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Enalapril LPH 5 mg

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

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

Cutie cu 100 blistere din PVC-PVdC/Al a câte 10 comprimate

Enalapril LPH 10 mg

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

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

Cutie cu 100 blistere din PVC-PVdC/Al a câte 10 comprimate

Enalapril LPH 20 mg

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

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

Cutie cu 100 blistere din PVC-PVdC/Al a câte 10 comprimate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Labormed Pharma SA

Bd. Theodor Pallady nr. 44 B, Sector 3,

București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9984/2017/01-02-03

9985/2017/01-02-03

9986/2017/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2017

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