

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Enap 5 mg comprimate
Enap 10 mg comprimate
Enap 20 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Comprimate 5 mg:
Fiecare comprimat conține 5 mg maleat de enalapril.

Comprimate 10 mg:
Fiecare comprimat conține 10 mg maleat de enalapril.

Comprimate 20 mg:
Fiecare comprimat conține 20 mg maleat de enalapril.

Excipient (-ți) cu efect cunoscut:

Comprimate 5 mg:
Fiecare comprimat conține lactoză 123,31 mg.

Comprimate 10 mg:
Fiecare comprimat conține lactoză 118,37 mg.

Comprimate 20 mg:
Fiecare comprimat conține lactoză 111,91 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate

Comprimate 5 mg: comprimate rotunde, plate, de culoare albă, cu incizie pe o față, cu margini teșite.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Comprimate 10 mg: comprimate rotunde, plate, de culoare roșie-maronie, cu incizie pe o față, cu margini teșite și spoturi albe individuale pe suprafață și în masa comprimatelor.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Comprimate 20 mg: comprimate rotunde, plate, de culoare oranj-deschis, cu incizie pe o față, cu margini teșite și spoturi albe individuale pe suprafață și în masa comprimatelor.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Tratamentul hipertensiunii arteriale.

- Tratamentul insuficienței cardiace simptomatice.
- Profilaxia insuficienței cardiace simptomatice la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă asimptomatică (fracție de ejeție $\leq 35\%$). (Vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

Hipertensiune arterială

Doza inițială este de 5 până la maxim 20 mg, în funcție de gradul de hipertensiune arterială și de starea pacientului (vezi mai jos). Enalaprilul se administrează o dată pe zi. În cazul hipertensiunii arteriale ușoare, doza inițială recomandată este de 5 până la 10 mg. Pacienții cu sistem renin-angiotensină-aldosteron puternic activat (de exemplu, hipertensiune reno-vasculară, depleție de sare și/sau de volum, decompensare cardiacă sau hipertensiune arterială severă) pot prezenta o scădere excesivă a tensiunii arteriale după administrarea dozei inițiale. La acești pacienți este recomandată o doză inițială de 5 mg sau mai mică, iar inițierea tratamentului se recomandă să se efectueze sub supraveghere medicală.

Tratamentul anterior cu diuretice în doze mari poate duce la depleție de volum și la risc de hipotensiune arterială la inițierea tratamentului cu enalapril. La acești pacienți este recomandată o doză inițială de 5 mg sau mai mică. Dacă este posibil, tratamentul cu diuretice trebuie întrerupt pentru 2-3 zile înainte de inițierea tratamentului cu enalapril. Funcția renală și potasiul seric trebuie monitorizate.

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

Insuficiență cardiacă/disfuncție ventriculară stângă asimptomatică

În tratamentul insuficienței cardiace simptomatice, enalaprilul este utilizat în asociere cu diuretice și, după caz, cu digitalice sau beta-blocante. Doza inițială de enalapril la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică sau disfuncție ventriculară stângă asimptomatică este de 2,5 mg și trebuie administrată sub supraveghere medicală strictă, pentru a determina efectul inițial asupra tensiunii arteriale. În absența sau după gestionarea eficientă a hipotensiunii arteriale simptomatice după inițierea tratamentului cu enalapril în insuficiența cardiacă, doza trebuie crescută treptat până la doza uzuală de întreținere de 20 mg, administrată în doză unică sau în două doze divizate, în funcție de tolerabilitatea pacientului. Se recomandă ca această titrare a dozei să fie efectuată timp de 2 până la 4 săptămâni. Doza zilnică maximă este de 40 mg, administrată în două doze divizate.

Titrare recomandată a dozei de enalapril la pacienții cu insuficiență cardiacă/disfuncție ventriculară stângă asimptomatică

Săptămâna	Doza mg/zi
Săptămâna 1	Zilele de la 1 până la 3: 2.5 mg/zi* într-o singură priză Zilele de la 4 până la 7: 5 mg/zi divizate în două doze
Săptămâna 2	10 mg/zi într-o singură priză sau divizate în două doze
Săptămânile 3 și 4	20 mg/zi într-o singură priză sau divizate în două doze

* trebuie luate măsuri speciale de precauție la pacienții cu insuficiență renală sau tratați cu diuretice (vezi pct. 4.4).

Tensiunea arterială și funcția renală trebuie monitorizate îndeaproape atât înainte, cât și după inițierea tratamentului cu enalapril (vezi pct. 4.4), deoarece au fost raportate hipotensiune arterială și (mai rar) insuficiență renală consecutivă. La pacienții tratați cu diuretice, doza trebuie redusă, dacă este posibil, înainte de inițierea tratamentului cu enalapril. Apariția hipotensiunii arteriale după doza inițială de enalapril nu sugerează faptul că hipotensiunea va reapărea în timpul terapiei cronice cu enalapril și nu exclude utilizarea în continuare a medicamentului. De asemenea, trebuie monitorizată funcția renală și potasiul seric.

Pacienți cu insuficiență renală

În general, se recomandă prelungirea intervalelor dintre administrarea enalaprilului și/sau reducerea dozei.

Clearance-ul creatininei (CrCL) în mL/min	Doza inițială în mg/zi
30 < CrCL < 80 ml/min.	5 - 10 mg
10 < CrCL ≤ 30 ml/min.	2.5 mg
CrCL ≤ 10 ml/min.	2.5 mg în zilele de dializă*

* vezi pct. 4.4 *Pacienții hemodializați*. Enalaprilatul este dializabil. Doza administrată în zilele fără dializă trebuie ajustată în funcție de răspunsul tensiunii arteriale.

Pacienți vârstnici

Doza trebuie să fie ajustată în corespundere cu funcția renală a pacientului vârstnic (vezi pct. 4.4, *Insuficiență renală*).

Copii și adolescenți

Există experiență limitată din studiile clinice privind utilizarea enalaprilului la pacienții pediatrici hipertensivi (vezi pct. 4.4, 5.1 și 5.2).

Pentru pacienții care pot înghiți comprimatele, doza trebuie individualizată în funcție de profilul pacientului și răspunsul tensiunii arteriale. Doza inițială recomandată este de 2,5 mg la pacienții cu greutatea cuprinsă între 20 și <50 kg și 5 mg la pacienții cu greutatea de 50 kg. Enalaprilul se administrează o dată pe zi. Doza trebuie ajustată în funcție de necesitățile pacientului până la maxim 20 mg zilnic la pacienții cu greutatea de 20 până la <50 kg și 40 mg la pacienții cu greutatea ≥ 50 kg (vezi pct. 4.4).

Enalapril nu este recomandat la nou-născuți și la copii și adolescenți cu rata de filtrare glomerulară <30 ml/min/1,73 m², deoarece nu există date disponibile.

Mod de administrare

Absorbția enalaprilului nu este afectată de alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 sau la oricare alt inhibitor ECA.

Antecedente de angioedem asociate cu terapia anterioară cu inhibitori ECA.

Angioedem ereditar sau idiopatic.

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

Utilizarea concomitentă a Enap 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).

Utilizarea concomitentă cu terapia cu sacubitril/valsartan.

Enap nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi și pct. 4.4 și 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale de utilizare

Hipotensiune arterială simptomatică

Hipotensiunea arterială simptomatică este rareori observată la pacienții hipertensivi fără complicații. La pacienții hipertensivi cărora li se administrează enalapril, este mai probabil să apară hipotensiune arterială simptomatică dacă pacientul are depleție de volum, de ex., datorită terapiei cu diuretice, dietei cu restricție de sare, dializei, diareei sau vărsăturilor (vezi pct. 4.5 și 4.8). La pacienții cu insuficiență cardiacă, cu sau fără insuficiență renală asociată, s-a observat hipotensiune arterială simptomatică. Acest lucru este cel mai probabil să apară la pacienții cu grade mai severe de insuficiență cardiacă, așa cum este reflectat prin utilizarea de doze mari de diuretice de ansă, hiponatremie sau insuficiență renală funcțională. La acești pacienți, tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală și pacienții trebuie monitorizați cu atenție ori de câte ori se ajustează doza de enalapril și/sau diuretic. Considerații similare se pot aplica și pacienților cu boală cardiacă sau cerebrovasculară ischemică, la care o scădere excesivă a tensiunii arteriale poate determina infarct miocardic sau accident cerebrovascular.

În cazul apariției hipotensiunii arteriale, pacientul trebuie plasat în poziție supină și, dacă este necesar, trebuie să i se administreze perfuzie intravenoasă cu soluție salină normală. Un răspuns hipotensiv tranzitoriu nu servește drept contraindicație pentru administrarea de doze suplimentare, care pot fi administrate, de obicei, fără dificultate, odată ce tensiunea arterială a crescut după expansiunea volumului.

La unii pacienți cu insuficiență cardiacă cu valori ale tensiunii arteriale normale sau scăzute, se poate produce scăderea suplimentară a tensiunii arteriale sistemice la administrarea enalaprilului. Acest efect este anticipat și de obicei nu este un motiv pentru întreruperea tratamentului. Dacă hipotensiunea arterială devine simptomatică, poate fi necesară o reducere a dozei și/sau întreruperea administrării diureticelor și/sau enalaprilului.

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

Există dovezi că utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA, a blocantelor receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenelui crește riscul de hipotensiune arterială, hiperkaliemie și scădere a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Blocarea dublă a RAAS prin utilizarea combinată a inhibitorilor ECA, blocantelor receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenelui nu este, prin urmare, recomandată (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia prin blocare dublă este considerată absolut necesară, acest lucru ar trebui să se realizeze numai sub supraveghere specializată și sub monitorizarea frecventă a funcției renale, a electroliților și a tensiunii arteriale.

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

Stenoza aortică sau a valvei mitrale/cardiomiopatie hipertrofică

Ca și în cazul tuturor vasodilatatoarelor, inhibitorii ECA trebuie administrați cu prudență la pacienții cu obstrucție a valvei ventriculului stâng și a tractului de ejecție și evitați în cazurile de șoc cardiogen și obstrucție semnificativă hemodinamic.

Insuficiență renală

În cazul insuficienței renale (clearance-ul creatininei <80 ml/min), doza inițială de enalapril trebuie ajustată în funcție de clearance-ul creatininei pacientului (vezi pct. 4.2) și apoi în funcție de răspunsul pacientului la tratament. Monitorizarea de rutină a potasiului și a creatininei face parte din practica medicală normală pentru acești pacienți.

Insuficiența renală a fost raportată în asociere cu enalapril și a fost observată în special la pacienții cu insuficiență cardiacă severă sau boală renală subiacentă, inclusiv stenoza arterei renale. Dacă este diagnosticată prompt și tratată corespunzător, insuficiența renală asociată cu tratamentul cu enalapril este, de obicei, reversibilă.

Unii pacienți hipertensivi, fără boală renală preexistentă aparentă, au prezentat creșteri ale ureei și creatininei în sânge atunci când enalaprilul a fost administrat concomitent cu un diuretic. Poate fi necesară reducerea dozelor de enalapril și/sau întreruperea administrării diureticilor. Această situație ar trebui să crească posibilitatea stenozei subiacente a arterei renale (vezi pct. 4.4, *Hipertensiune renovasculară*).

Hipertensiune renovasculară

Există un risc crescut de hipotensiune arterială și insuficiență renală atunci când pacienții cu stenoză bilaterală a arterei renale sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic funcțional sunt tratați cu inhibitori ECA. Insuficiența renală poate apărea doar cu modificări ușoare ale creatininei serice. La acești pacienți, tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală strictă, cu doze mici, titrare atentă și monitorizare a funcției renale.

Transplant renal

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

Insuficiență hepatică

Rareori, inhibitorii ECA au fost asociați cu un sindrom care debutează cu icter colestatic sau hepatită și progresează până la necroză hepatică fulminantă și (uneori) deces. Mecanismul acestui sindrom nu este cunoscut. Pacienții cărora li se administrează inhibitori ECA care dezvoltă icter sau creșteri semnificative ale enzimelor hepatice vor întrerupe tratamentul cu inhibitorul ECA și trebuie să primească îngrijiri medicale adecvate.

Neutropenie/agranulocitoză

Au fost raportate neutropenie/agranulocitoză, trombocitopenie și anemie la pacienții tratați cu inhibitori ECA. La pacienții cu funcție renală normală și fără alți factori agravanți, neutropenia apare rar. Enalaprilul trebuie utilizat cu precauție extremă la pacienții cu boli vasculare de colagen, terapie imunosupresoare, tratament cu allopurinol sau procainamidă sau cu o combinație a acestor factori de risc, în special în prezența insuficienței renale preexistente. Unii dintre acești pacienți au dezvoltat infecții grave care, în câteva cazuri, nu au răspuns la terapia intensivă cu antibiotice. Dacă se administrează enalapril la astfel de pacienți, se recomandă monitorizarea periodică a numărului de leucocite, iar pacienții trebuie instruiți să raporteze orice semn de infecție.

Hipersensibilitate/angioedem

La pacienții tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, inclusiv enalapril, s-a raportat angioedem al feței, extremităților, buzelor, limbii, glotei și/sau laringelui. Aceste reacții pot apărea în orice moment în timpul tratamentului. În astfel de cazuri, enalaprilul trebuie întrerupt prompt și trebuie instituită o monitorizare adecvată pentru a asigura rezolvarea completă a simptomelor înainte de externarea pacientului. Chiar și în cazurile în care este prezent doar edemul limbii, fără distresă respiratorie, pacienții pot necesita monitorizare prelungită, deoarece tratamentul cu antihistaminice și corticosteroizi poate să nu fie suficient.

Foarte rar, au fost raportate decese datorate angioedemului asociat cu edem laringian sau edem al limbii. Pacienții cu implicarea limbii, glotei sau laringelui pot prezenta obstrucție a căilor respiratorii, în special cei cu antecedente de intervenție chirurgicală la nivelul căilor respiratorii. În cazul în care se atestă implicarea limbii, glotei sau a laringelui, care poate provoca obstrucția căilor respiratorii, trebuie administrată o terapie adecvată, care poate include administrarea subcutanată a soluției de epinefrină 1:1000 (0,3 ml până la 0,5 ml) și/sau măsuri prompte pentru asigurarea permeabilității căilor respiratorii.

Pacienții de rasă negroidă, cărora li se administrează inhibitori ECA, au fost raportați că au o incidență mai mare a angioedemului, comparativ cu cei de alte rase.

Pacienții cu antecedente de angioedem nerelaționat terapiei cu inhibitori ECA, pot prezenta un risc crescut de angioedem în timpul tratamentului cu un inhibitor ECA (vezi și pct. 4.3).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată din cauza 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 racecadotril, inhibitori mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin poate duce la un risc crescut de angioedem (de exemplu, umflarea căilor respiratorii sau a limbii, cu sau fără afectare respiratorie) (vezi pct. 4.5). Trebuie să se manifeste prudență la inițierea tratamentului cu racecadotril, inhibitori mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin la un pacient care administrează deja un inhibitor al ECA.

Reacții anafilactoide în timpul desensibilizării la veninul himenopterelor

Rareori, pacienții care au primit inhibitori ECA în timpul desensibilizării la veninul himenopterelor au prezentat reacții anafilactoide cu pericol pentru viață. Aceste reacții au fost evitate prin sistarea temporară a terapiei cu inhibitori ECA înainte de fiecare desensibilizare.

Reacții anafilactoide în timpul aferezei LDL

Rareori, pacienții care au primit inhibitori ECA în timpul aferezei lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL) cu sulfat de dextran au prezentat reacții anafilactoide cu pericol pentru viață. Aceste reacții au fost evitate prin sistarea temporară a terapiei cu inhibitori ECA înainte de fiecare afereză.

Pacienții hemodializați

Au fost raportate reacții anafilactoide la pacienții dializați cu membrane de flux înalt (de exemplu, AN 69) și tratați concomitent cu un inhibitor ECA. La acești pacienți, trebuie luată în considerare utilizarea unui alt tip de membrană de dializă sau a unui medicament dintr-o clasă diferită de antihipertensive.

Hipoglicemie

Pacienților cu diabet zaharat tratați cu antidiabetice orale sau cu insulină, la care se inițiază terapia cu un inhibitor ECA, se recomandă să le fie monitorizată îndeaproape hipoglicemia, în special în timpul primei luni de tratament combinat (vezi pct. 4.5).

Tuse

La utilizarea inhibitorilor ECA fost raportată tuse. Caracteristic, tusea este neproductivă, persistentă și dispare după întreruperea tratamentului. Tusea indusă de inhibitorul ACE trebuie considerată ca parte a diagnosticului diferențial al tusei.

Chirurgie/anestezie

La pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore sau în timpul anesteziei cu agenți care produc hipotensiune arterială, enalaprilul blochează formarea angiotensinei II secundară eliberării compensatorii a reninei. Dacă apare hipotensiune arterială, care se consideră a fi datorată acestui mecanism, aceasta poate fi corectată prin expansiunea volumului.

Hiperkaliemie

Inhibitorii ECA pot provoca hiperkaliemie deoarece inhibă eliberarea de aldosteron. Efectul nu este de obicei semnificativ la pacienții cu funcție renală normală. Cu toate acestea, la pacienții cu funcție renală deficitară și/sau la pacienții care iau suplimente de potasiu (inclusiv înlocuitori de sare), diuretice de economisire a potasiului, trimetoprim sau co-trimoxazol cunoscut și sub denumirea de trimetoprim/sulfametoxazol și în special antagoniști ai aldosteronului sau blocante ale receptorilor de angiotensină, poate apărea hiperkaliemie. Diureticele care economisesc potasiul și blocantele receptorilor de angiotensină trebuie utilizate cu prudență la pacienții care primesc inhibitori ECA, iar potasiul seric și funcția renală trebuie monitorizate (vezi pct. 4.5).

Litiu

Combinarea dintre litiu și enalapril nu este, în general, recomandată (vezi pct. 4.5).

Lactoză

Comprimatele de enalapril conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Copii și adolescenți

Există o experiență limitată cu privire la eficacitatea și siguranța medicamentului la copiii hipertensivi > 6 ani, dar nu și pentru alte indicații. Există date limitate privind farmacocinetica la copii cu vârsta peste 2 luni (vezi și punctele 4.2, 5.1 și 5.2). Enalaprilul nu este recomandat copiilor în alte indicații, decât hipertensiunea arterială.

Enalapril nu este recomandat la nou-născuți și la copii și adolescenți cu rata de filtrare glomerulară < 30 ml/min/1,73 m², deoarece nu există date disponibile (vezi pct. 4.2).

Sarcina

Inhibitorii ECA nu trebuie inițiați în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care tratamentul cu inhibitori ai ECA continuă să fie considerat esențial, pacienții care planifică sarcina trebuie transferați la tratamente antihipertensive alternative cu un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. Atunci când este diagnosticată sarcina, tratamentul cu inhibitori ECA trebuie întrerupt imediat și, dacă este cazul, trebuie inițiată o terapie alternativă (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Diferențe etnice

Ca și în cazul altor inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, enalaprilul este aparent mai puțin eficace în reducerea tensiunii arteriale la persoanele de rasă negroidă, decât la cei de alte rase, posibil datorită unei prevalențe mai mari a hipertensivilor cu renină scăzută în populația negroidă.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Diuretice care economisesc potasiul sau suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu.

Deși potasiul seric rămâne de obicei în limite normale, la unii pacienți tratați cu enalapril poate apărea hiperkaliemie.

Diureticele care economisesc potasiul (de exemplu, spironolactona, eplerenonă, triamteren sau amiloridă), suplimentele de potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu pot duce la creșteri

semnificative ale potasiului seric. Trebuie manifestată precauție când enalapril este administrat concomitent cu alți agenți care cresc potasiul seric, cum ar fi trimetoprim și co-trimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), deoarece se știe că trimetoprimul acționează ca un diuretic care economisește potasiul precum amilorida. Prin urmare, combinația de enalapril cu medicamentele menționate mai sus nu este recomandată.

Dacă este indicată utilizarea concomitentă datorită unei hipokaliemii demonstrate, acestea trebuie utilizate cu prudență și cu monitorizarea frecventă a potasiului seric (vezi pct. 4.4).

Diuretice (diuretice tiazidice sau de ansă)

Tratamentul anterior cu diuretice în doze mari poate duce la scăderea volumului circulant și risc de hipotensiune arterială la inițierea tratamentului cu enalapril (vezi pct. 4.4). Efectele hipotensive pot fi reduse prin întreruperea administrării diureticelor, prin creșterea volumului de lichid sau a aportului de sare sau prin inițierea terapiei cu o doză mică de enalapril.

Alte antihipertensive

Utilizarea concomitentă a acestor medicamente poate potența efectele hipotensive ale enalaprilului. Administrarea concomitentă cu nitroglicerina și alți nitrați sau alte vasodilatatoare poate reduce în continuare tensiunea arterială.

Datele din studiile clinice au arătat că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) prin utilizarea combinată a inhibitorilor ECA, blocantelor receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse cum ar fi hipotensiune arterială, hiperkaliemie și scăderea funcției renale (inclusiv insuficiența renală acută), comparativ cu utilizarea unui singur medicament care acționează asupra RAAS (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Litiu

Au fost raportate creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatiche de litiu și ale toxicității acestuia în timpul administrării concomitente a litiului cu inhibitori ECA. Utilizarea concomitentă a diureticelor tiazidice poate crește în continuare nivelurile de litiu și poate crește riscul de toxicitate a litiului în caz de tratament concomitent cu inhibitori ECA. Utilizarea concomitentă a enalaprilului cu litiu nu este recomandată, dar dacă asocierea se dovedește a fi necesară, trebuie efectuată o monitorizare atentă a concentrațiilor plasmatiche a litiului (vezi pct. 4.4).

Antidepresive triciclice/antipsihotice/anestezice/narcotice

Administrarea concomitentă a unor medicamente anestezice, antidepresive triciclice și antipsihotice cu inhibitori ECA poate determina o reducere suplimentară a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.4).

Medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei-2 (Cox-2)

Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitorii selectivi ai ciclooxigenazei-2 (Cox-2), pot atenua efectele diureticelor și altor antihipertensive. De aceea, efectul antihipertensiv al antagoniștilor angiotensinei II sau al inhibitorilor ACE poate fi atenuat de AINS, incluzând inhibitori selectivi ai Cox-2.

Utilizarea combinată a AINS (inclusiv inhibitori ai COX-2) și antagoniști ai angiotensinei II sau inhibitori ECA exercită un efect aditiv asupra creșterii potasiului seric și pot conduce la o deteriorare a funcției renale. Aceste efecte sunt, de obicei, reversibile. Rareori, poate să apară insuficiență renală acută, în special la pacienții cu funcție renală compromisă (cum ar fi vârstnicii sau pacienții cu depleție de volum, inclusiv cei aflați pe terapie cu diuretice). Prin urmare, această asociere trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu insuficiență renală. Pacienții trebuie să fie hidratați adecvat și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale după inițierea terapiei concomitente și periodic ulterior.

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.

Sacubitril/valsartan

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

Inhibitori Racecadotril, ai mTOR (mammalian target of rapamycin/ținta rapamicinei la mamifere) și vildagliptin

Pacienții la care se administrează concomitent inhibitori ECA cu racecadotril inhibitori mTOR (de exemplu, temsirolimus, sirolimus, everolimus) și vildagliptin poate duce la un risc crescut de angioedem (vezi pct. 4.4).

Inhibitori de neprilizină

Pacienții care primesc tratament concomitent cu un inhibitor ECA și un inhibitor de neprilizină (de exemplu, sacubitril, racecadotril) pot prezenta un risc crescut de a dezvolta angioedem (vezi pct. 4.4). Administrarea concomitentă a enalaprilului cu sacubitril/valsartan este contraindicată, deoarece de nepilisină și inhibitorul ECA concomitent pot crește riscul de edem angioneurotic. Terapia cu Sacubitril/valsartan trebuie inițiată nu mai devreme de 36 de ore de la ultima doză de tratament cu enalapril. Terapia cu enalapril trebuie inițiată nu mai devreme de 36 de ore de la ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Simpatomimetice

Simpatomimeticele pot reduce efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA.

Antidiabetice

Studiile epidemiologice au sugerat, că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a medicamentelor antidiabetice (insuline, antidiabetice orale) poate determina o creștere a efectului hipoglicemiant, cu apariția riscului de hipoglicemie. Acest fenomen pare să apară mai frecvent în primele săptămâni de tratament combinat și la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Alcool

Alcoolul crește efectul hipotensiv al inhibitorilor ECA.

Co-trimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol)

Pacienții care administrează concomitent co-trimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) pot prezenta un risc crescut de hiperkaliemie (vezi pct. 4.4).

Acid acetilsalicilic, trombolitice și β-adrenoblocante

Enalapril poate fi administrat în condiții de siguranță concomitent cu acid acetilsalicilic (în doze cardiologice), trombolitice și β-adrenoblocante.

Ciclosporină

Hiperkaliemia poate apărea în timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA cu ciclosporină. Se recomandă monitorizarea potasiului seric.

Heparină

Hiperkaliemia poate apărea în timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA cu heparină. Se recomandă monitorizarea potasiului seric.

Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune-detectare au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

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

Se cunoaște faptul că expunerea la inhibitori ECA în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină induce efecte fetotoxice la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, întârziere în osificarea craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3). A apărut oligohidramnios matern, reprezentând probabil afectarea funcției renale fetale, care poate duce la contracturi ale membrelor, deformari craniofaciale și hipoplazie pulmonară.

Dacă expunerea la inhibitori ECA 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 inhibitori ECA, trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi, de asemenea, pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea

Datele farmacocinetice limitate indică prezența 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 sugarii 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

În timpul conducerii vehiculelor și folosirii utilajelor trebuie luată în considerare posibilitatea apariției ocazionale a amețelilor sau oboselii.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse raportate în cazul utilizării enalaprilului includ:

- Foarte frecvente (\square 1/10)
- Frecvente (\square 1/100 și $<$ 1/10)
- Mai puțin frecvente (\square 1/1,000 și $<$ 1/100)
- Rare (\square 1/10,000 și $<$ 1/1,000)
- Foarte rare ($<$ 1/10,000)

- Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Frecvență necunoscu tă
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>			anemie (inclusiv anemie aplastică și hemolitică)	neutropenie, scăderea hemoglobinei, a hematocritului, trombocitopenie , agranulocitoză, depresia măduvei osoase, pancitopenie, limfadenopatie, boală autoimună		
<i>Tulburări endocrine</i>						Sindromul secretiei inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH)
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>			hipoglicemie (vezi pct. 4.4)			
<i>Tulburări psihice</i>		depresie	confuzie, insomnie, nervozitate	vise bizare, tulburări ale somnului		
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>		cefalee, sincopă, tulburări ale gustului	somnolență, parestezii, vertij			
<i>Tulburări oculare</i>	vedere încețoșată					
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>			tinitus			

<i>Tulburări cardiace</i>		dureri toracice, tulburări ale ritmului cardiac, angină pectorală, tahicardie	palpitații, infarct de miocard sau accident vascular cerebral*, posibil secundar unei hipotensiuni arteriale excesive la pacienți cu risc crescut (vezi pct. 4.4)			
<i>Tulburări vasculare</i>	amețeli	hipotensiune arterială (incluzând hipotensiune arterială ortostatică)	bufeuri, hipotensiune arterială ortostatică	sindrom Raynaud		
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	tuse	dispnee	rinoree, dureri faringiene și răgușeală, bronhospasm/astm	infiltrate pulmonare, rinită, alveolită alergică /pneumonie eozinofilică		
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	greață	diaree, dureri abdominale	ileus, pancreatită, vărsături, dispepsie, constipație, anorexie,	stomatită/ulcerații aftoase, glosită	angioedem intestinal	
			iritație gastrică, xerostomie, ulcer peptic			
<i>Tulburări hepatobiliare</i>				insuficiență hepatică, hepatită hepatocelulară sau colestatică, hepatită necrotică, coleastăză (inclusiv icter)		

<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		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 epidermică toxică, pemfigus, eritrodermie		a fost raportat un complex de simptome care poate include unele sau toate din următoarele: febră, serozită, vasculită, mialgie/miozită, artralgie/artrozită, ANA pozitiv, VSH crescut, eozinofilie și leucocitoză. Pot apărea erupții cutanate, fotosensibilitate sau alte manifestări dermatologice
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>			crampe musculare			
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>			disfuncție	oligurie		
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>			impotență	ginecomastie		
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	astenie	fatigabilitate	stare de rău, hipertermie			

<i>Investigații diagnostice</i>		hiperkaliemie, creșterea creatininei serice	creșterea ureei serice, hiponatriemie	creșterea enzimelor hepatice, creșterea bilirubinemiei		
---------------------------------	--	---	---------------------------------------	--	--	--

* În studiile clinice, incidența a fost comparabilă la cei din grupul placebo și cei din grupul cu control activ.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amdm.gov.md sau e-mail: farmacovigilenta@amdm.gov.md.

4.9 Supradozaj

Simptome

Există date limitate cu privire la supradozarea medicamentului la oameni. Caracteristica cea mai importantă a supradozării este hipotensiunea marcată, ce debutează la circa 6 ore de la ingestia comprimatelor, concomitent cu blocarea sistemului renină-angiotensină și stupoare. Simptomele asociate cu supradozarea inhibitorilor ECA pot include șoc circulator, tulburări electrolitice, insuficiență renală, hiperventilație, tahicardie, palpitații, bradicardie, amețeli, anxietate și tuse. Nivele plasmatiche 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 intravenoasă de ser fiziologic. La apariția hipotensiunii, pacientul va fi plasat în poziție culcată. Dacă este disponibil, se poate administra o perfuzie cu angiotensină II și/sau catecolamine intravenos. Dacă ingestia este recentă, se vor lua măsuri de eliminare a maleatului de enalapril (de ex., provocarea de vărsături, lavaj gastric, administrarea de absorbant și sulfat de sodiu). Enalaprilatul poate fi eliminat din circulația generală prin hemodializă (vezi pct. 4.4). 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: inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. Cod ATC: C09AA02.

Mecanism de acțiune

Maleatul de enalapril este sarea de maleat a enalaprilului, derivat de 2 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 plasmatică a angiotensinei II, ceea ce duce la creșterea activității plasmatică a reninei (datorită îndepărtării feedback-ului 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 se crede că este inhibiția primară a sistemului renină-angiotensină-aldosteron, care joacă un rol major în reglarea tensiunii arteriale, enalaprilul are efect antihipertensiv chiar la pacienții hipertensivi cu renina 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 a fost, de obicei, 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. Cu toate acestea, la dozele recomandate, efectele antihipertensive și hemodinamice se mențin cel puțin 24 ore.

Eficacitate și siguranță clinică

În studiile hemodinamice cu enalapril la pacienți cu hipertensiune esențială, reducerea tensiunii arteriale a fost însoțită de reducerea rezistenței arteriale periferice, cu creșterea debitului cardiac și o modificare minimă sau absentă a frecvenței cardiace. După administrarea maleatului de enalapril s-a constatat o creștere a fluxului renal, cu o rată nemodificată a filtrării glomerulare. Nu s-a evidențiat retenție de sodiu sau apă. Cu toate acestea, 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 hipokaliemiei indusă de tiazide.

La pacienți cu insuficiență cardiacă tratați cu digitalice și diuretice, tratamentul cu 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. A existat un efect benefic asupra severității insuficienței cardiace măsurate în conformitate cu criteriile NYHA (New York Heart Association) și a testelor de toleranță la efort și aceste efecte au fost menținute în timpul tratamentului continuu.

La pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară spre moderată, enalaprilul a ameliorat dilatația/hipertrofia cardiacă progresivă și insuficiența cardiacă (lucru evidențiat prin reducerea volumului ventriculului stâng, volumului diastolic și sistolic, precum și prin fracția de ejeție îmbunătățită).

Un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat (SOLVD Studiu de prevenție) a examinat o populație cu disfuncție ventriculară stângă asimptomatică (FEV_S<35%). 4228 pacienți au fost distribuiți randomizat și au primit fie placebo (n=2117), fie enalapril (n=2111). În grupul placebo, 818 pacienți au avut insuficiență cardiacă sau au decedat (38,6%), comparativ cu 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-contrastat (SOLVD Studiu de tratament) a examinat o populație cu insuficiență cardiacă congestivă simptomatică, datorată unei disfuncții sistolice (fracție de ejecție $< 35\%$). 2569 pacienți care au primit tratament convențional pentru insuficiență cardiacă au fost distribuiți randomizat pentru a primi fie placebo ($n=1284$), fie enalapril ($n=1285$). 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, comparativ cu 399 în grupul enalapril (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, enalapril 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%; $p < 0,001$).

Două studii clinice mari randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) au examinat utilizarea combinației dintre un inhibitor ECA și un blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET a fost un studiu efectuat la pacienți cu antecedente de boală cardiovasculară sau cerebrovasculară sau diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi de leziuni ale organelor. VA NEPHRON-D a fost un studiu la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au demonstrat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare și a mortalității, în timp ce a fost observat un risc crescut de hiperkaliemie, leziuni renale acute și/sau hipotensiune arterială în comparație cu monoterapia. Ținând cont de proprietățile farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt, de asemenea, relevante pentru alți inhibitori ECA și blocante ale receptorilor angiotensinei II.

Inhibitorii ECA și blocantele receptorilor angiotensinei II nu trebuie, prin urmare, utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a fost un studiu conceput pentru a testa beneficiul adăugării de aliskiren la o terapie standard cu un inhibitor ECA sau un blocant al receptorilor angiotensinei II la pacienții cu diabet

zaharat de tip 2 și boală renală cronică, boli cardiovasculare sau ambele. Studiul a fost finalizat mai devreme din cauza unui risc crescut de efecte adverse. Decesele de cauză cardiovasculară și accidentul vascular cerebral au fost numeric mai frecvente în grupul cu aliskiren, decât în grupul placebo, iar reacțiile adverse și reacțiile adverse severe ce au prezentat interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și disfuncție renală) au fost raportate mai frecvent în grupul cu aliskiren, decât în grupul placebo.

Copii și adolescenți

Există o experiență clinică limitată referitoare la utilizarea enalaprilului la copiii hipertensivi > 6 ani. Într-un studiu clinic, ce a inclus 110 copii hipertensivi cu vârsta 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 zilnic, iar pacienții cu greutatea ≥ 50 kg au primit 1,25, 5 sau 40 mg enalapril zilnic. Administrarea enalaprilului cu frecvența o dată pe zi 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). Cu toate acestea, 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. Profilul reacțiilor adverse la copii nu au fost diferit de cel înregistrat la pacienții adulți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Enalaprilul administrat oral este absorbit rapid, cu concentrații plasmatiche maxime apărute după o oră de la administrare. Pe baza eliminării urinare, mărimea absorbției enalaprilului din comprimatele administrate pe cale orală este de aproximativ 60%. Absorbția enalaprilului administrat pe cale orală nu este influențată de prezența alimentelor în tractul gastrointestinal.

După absorbție, enalaprilul administrat pe cale orală este hidrolizat rapid și extensiv la enalaprilat, un inhibitor potent al enzimei de conversie a angiotensinei. Concentrațiile serice 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 orale multiple de enalapril este de 11 ore. La subiecții cu funcție renală normală, concentrațiile plasmatiche de enalaprilat la starea de echilibru au fost atinse după 4 zile de tratament.

Distribuție

În intervalul de doze terapeutic relevante, proporția de enalaprilat leagat cu proteinele plasmatiche la om nu depășește 60%.

Biotransformare

În afară de conversia la enalaprilat, nu există date despre o metabolizare semnificativă a 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

Expunerea la enalapril și enalaprilat este crescută la pacienții cu insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență renală ușoară spre moderată (clearance-ul creatininei 40-60 ml/min) ASC la starea de echilibru pentru enalaprilat au fost de aproximativ 2 ori mai mare decât la pacienții cu funcție renală normală, după administrarea a unei doze 5 mg o dată pe zi. În insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei ≤ 30 ml/min), ASC a crescut de aproximativ 8 ori. Timpul de înjumătățire efectiv al enalaprilatului după administrarea unor doze multiple de maleat de enalapril este prelungit la acest nivel de insuficiență renală, iar timpul de atingere a stării de echilibru este întârziat (vezi pct. 4.2). 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 ≤ 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 istorice de la adulți. Datele au indicat o creștere a ASC (normalizată la doza/greutate corporală) odată cu creșterea în vârstă; cu toate acestea, această creștere nu a fost

observată în cazul normalizării ASC în funcție de suprafața corporală. La starea de echilibru, timpul efectiv de înjumătățire-acumulare pentru enalaprilat a fost de 14 ore.

Alăptarea

După administrarea unei doze orale unice de 20 mg la 5 femei aflate în perioada post-partum, valoarea medie a concentrației maxime de enalapril în lapte a fost de 1,7 micrograme/L (interval 0,54 până la 5,9 micrograme/L) la 4-6 ore după administrare. Valoarea medie a concentrației maxime de enalaprilat a fost 1,7 micrograme/L (interval 1,2 până la 2,3 micrograme/L); concentrațiile maxime s-au înregistrat la momente diferite de timp, pe o perioadă de 24 ore.

Utilizând datele despre concentrația maximă în lapte, se estimează că, pentru un sugar alimentat exclusiv cu lapte uman, cantitatea maximă ingerată ar putea fi de aproximativ 0,16 % din doza ajustată în funcție de greutate, care a fost administrată mamei. La o femeie căreia i s-a administrat o doză orală zilnică de 10 mg enalapril timp de 11 luni s-a determinat în lapte o concentrație maximă de enalapril de 2 micrograme/L după 4 ore de la administrare și o concentrație maximă de enalaprilat de 0,75 micrograme/L la aproximativ 9 ore de la administrare. Concentrațiile totale de enalapril și enalaprilat măsurate în lapte pe o perioadă de 24 de ore a fost de 1,44 micrograme/L și, respectiv, 0,63 micrograme/L.

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind siguranța farmacologică, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen. Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere sugerează că enalaprilul nu are efecte asupra fertilității și performanței reproductive la șobolani și nu este teratogen. Într-un studiu în care șobolanii femele au fost prelucrate înainte de împerechere și în perioada de gestație, s-a observat o incidență crescută a deceselor șobolanilor în timpul lactației. S-a demonstrat că compusul traversează placenta și este excretat în lapte. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, ca clasă de medicamente, s-au dovedit a fi fetotoxici (cauzând leziuni și/sau deces fetal) atunci când sunt administrați în al doilea sau al treilea trimestru de sarcină.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Comprimat 5 mg Hidrogenocarbonat de sodiu Lactoză monohidrat

Amidon de porumb

Hidroxipropilceluloză

Talc

Stearat de magneziu

Comprimat 10 mg

Hidrogenocarbonat de sodiu

Lactoză monohidrat

Amidon de porumb

Talc

Stearat de magneziu

Oxid roșu de fer (E172)

Comprimat 20 mg

Hidrogenocarbonat de sodiu

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Talc
Stearat de magneziu
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

36 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere (OPA/Alu/PVC//Alu): 20 comprimate în cutie.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

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

8. NUMĂRUL(ELE) CERTIFICATULUI(LOR) DE ÎNREGISTRARE

5 mg - 26776

10 mg - 25606

20 mg - 25607

9. DATA AUTORIZĂRII

5 mg – 12.03.2021

10 mg, 20 mg - 21.06.2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amdm.gov.md/>