

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Enap 1,25 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml soluție injectabilă/perfuzabilă (1 fiolă) conține enalaprilat 1,25 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: alcool benzilic (9 mg/1 ml), sodiu (2,5 mg/1 ml).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă.

Soluția injectabilă/perfuzabilă este clară, incoloră.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială, în cazul în care tratamentul oral nu este posibil.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

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

##### *Adulți*

Doza uzuală pentru tratamentul hipertensiunii arteriale este de 1 fiolă (1,25 mg) la interval de 6 ore. La trecerea de la terapia orală cu enalapril la tratamentul parenteral cu enalaprilat, doza recomandată este de 1 fiolă (1,25 mg) la interval de 6 ore.

La pacienții cărora li se admitrează diuretice, doza inițială este de ½ fiolă (0,625 mg). Dacă după o oră răspunsul clinic este neadecvat, se poate repeta aceeași doză, iar tratamentul va fi continuat după 6 ore cu doza întreagă (1 fiolă la interval de 6 ore).

Tratamentul cu enalaprilat durează de obicei 48 ore. Ulterior, pacientul va continua tratamentul cu Enap comprimate.

La trecerea de la terapia parenterală cu enalaprilat la tratament oral cu enalapril, doza inițială recomandată este de 5 mg pe zi, pentru pacienții în tratament inițial cu 1 fiolă (1,25 mg) de enalaprilat la interval de 6 ore. La nevoie, doza poate fi crescută. La pacienții tratați inițial cu o jumătate din doza obișnuită de enalaprilat (0,625 mg), doza orală recomandată este de 2,5 mg enalapril pe zi.

##### *Pacienți cu insuficiență renală*

La pacienții cu clearance-ul creatininei >0,5 ml/s (30 ml/min, creatininemie de până la 265 μmol/l), doza inițială este de 1 fiolă (1,25 mg) la interval de 6 ore.

La pacienții cu clearance-ul creatininei <0,5 ml/s (30 ml/min, creatininemie >265 μmol/l), doza inițială este de ½ fiolă (0,625 mg). Dacă după o oră răspunsul clinic este neadecvat, se poate repeta

aceeași doză, iar tratamentul va fi continuat după 6 ore cu doza întregă (1 fiolă la interval de 6 ore).

#### *Hemodializă*

Enalaprilat este dializabil. În zilele fără dializă, doza trebuie ajustată în funcție de valorile tensiunii arteriale.

La pacienți hemodializați, doza recomandată este de ½ fiolă (0,625 mg) la interval de 6 ore.

#### *Persoane vârstnice*

La vârstnici, doza administrată depinde de funcția renală (vezi pct. 4.4).

#### *Copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani*

Siguranța și eficacitatea Enap soluție injectabilă la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

#### Mod de administrare

Enap soluție injectabilă/perfuzabilă trebuie administrat lent, intravenos, într-o perioadă de cel puțin 5 minute. Poate fi, de asemenea, administrat prin dizolvare în 50 ml glucoză 5%, în soluție de clorură de sodiu 0,9% (ser fiziologic), glucoză 5% în soluție de clorură de sodiu 0,9%, sau în glucoză 5% în soluție Ringer lactat.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la enalapril, enalaprilat, la alți inhibitori ECA sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Antecedente de edem angioneurotic apărut la administrarea altor inhibitori ECA.
- Edem angioneurotic ereditar sau de orice cauză.
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Administrarea concomitentă cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.5 și 5.1)

Utilizarea concomitentă în terapia sacubitril / valsartan.

Tratamentul cu Enap soluție injectabilă 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 pentru utilizare**

#### *Hipotensiune arterială simptomatică*

Hipotensiunea arterială simptomatică apare rareori la pacienții cu hipertensiune arterială necomplicată. La pacienții hipertensivi în tratament cu, Enap soluție injectabilă hipotensiunea simptomatică apare mai ales în cazul unui volum plasmatic scăzut, de exemplu în urma unui tratament diuretic, restricție de sare, după dializă, diaree sau vărsături (vezi pct. 4.5 și 4.8). La pacienții cu insuficiență cardiacă, cu sau fără insuficiență renală asociată, poate apare hipotensiunea arterială simptomatică. Aceasta apare mai ales la pacienții cu stadii insuficiență cardiacă, care iau doze mari de diuretice de ansă, prezintă hiponatremie sau insuficiență renală funcțională. La acești pacienți, tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală, iar pacienții vor fi urmăriți cu atenție la ajustarea dozelor de Enap soluție injectabilă și/sau diuretic. Aceleași proceduri vor fi aplicate pacienților cu ischemie cardiacă sau boală cerebrovasculară, la care poate apare o hipotensiune arterială semnificativă, în cazul unui infarct de miocard sau accident vascular cerebral. Hipotensiunea arterială și efectele sale severe apare rar și este tranzitorie. Poate fi evitată prin întreruperea tratamentului cu diuretice și a restricției de sare, înainte de inițierea tratamentului cu Enap, dacă este posibil. În toate cazurile menționate sau dacă tratamentul diuretic nu poate fi întrerupt, se recomandă inițierea tratamentului cu jumătate din doza uzuală (½ fiolă) de enalaprilat.

Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul va fi așezat în clinostatism și, la nevoie, se va aplica o perfuzie i.v. cu soluție de clorură de sodiu 0,9%, pentru creșterea volumului plasmatic. Un răspuns hipotensiv episodic nu reprezintă o contraindicație pentru continuarea tratamentului cu enalapril care poate fi administrat de obicei fără probleme după creșterea volumului plasmatic circulant.

La unii pacienți cu insuficiență cardiacă care au valori normale sau scăzute ale tensiunii arteriale, la administrarea Enap soluție injectabilă poate apare o scădere adițională a tensiunii arteriale. Acest efect este anticipat și nu constituie un motiv de întrerupere a tratamentului. Dacă hipotensiunea arterială devine simptomatică, poate fi necesară reducerea dozei și/sau întreruperea tratamentului cu diuretic și/sau Enap soluție injectabilă.

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

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

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

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

#### *Stenoză aortică sau mitrală/cardiomiopatie hipertrofică*

Ca și alte vasodilatatoare, inhibitorii ECA trebuie administrați cu precauție la pacienții cu obstrucție valvulară ventriculară stângă și evitați în caz de șoc cardiogen și obstrucții ventriculare semnificative hemodinamice.

#### *Disfuncție renală*

În caz de afectare renală (clearance-ul creatininei  $\ll 1.33$  ml/s) doza inițială de enalapril va fi ajustată în funcție de clearance-ul creatininei (vezi pct. 4.2) precum și în funcție de răspunsul la tratament. Kaliemia și creatininemia trebuie monitorizate periodic.

În timpul tratamentului cu enalapril a fost raportată insuficiență renală, care a apărut mai ales la pacienți cu insuficiență cardiacă severă sau afectare renală concomitentă, inclusiv stenoză de arteră renală. Dacă este diagnosticată prompt și tratată adecvat, insuficiența renală asociată terapiei cu enalapril este, de obicei, reversibilă.

În cazul administrării concomitente de enalapril și diuretic, unii pacienți hipertensivi, fără afectare renală pre-existentă aparentă, au prezentat o creștere a uremiei și creatininemiei. Aceste cazuri pot necesita reducerea dozelor de enalapril și/sau întreruperea administrării diureticului. În aceste cazuri se poate suspecta posibilitatea existenței unei stenoze de arteră renală (vezi pct. 4.4 Hipertensiune arterială renovasculară).

#### *Hipertensiune arterială renovasculară*

Pacienți cu stenoză bilaterală de arteră renală, sau stenoza arterei renale pe rinichi unic funcțional, care sunt tratați cu inhibitori ECA, prezintă un risc crescut de apariție a hipotensiunii sau a insuficienței renale. La modificări minime ale creatininemiei, poate apare insuficiența renală. La acești pacienți, tratamentul va fi inițiat sub supraveghere medicală atentă, cu doze scăzute, titrare atentă și monitorizarea funcției renale.

### *Transplant renal*

Nu există experiență clinică asupra administrării Enap soluție injectabilă la pacienți cu transplant renal recent. De aceea, în acest caz, tratamentul cu Enap soluție injectabilă nu este recomandat.

### *Disfuncție hepatică*

Rareori, inhibitorii ECA au fost asociați cu apariția unui sindrom ce debutează cu icter colestatic și evoluează spre necroză hepatică fulminantă și (uneori) deces. Mecanismul acestui sindrom este necunoscut. Dacă în timpul tratamentului cu un inhibitor ECA apare icter sau o creștere marcată a enzimelor hepatice, tratamentul cu inhibitor ECA trebuie întrerupt imediat, iar pacientul trebuie monitorizat cu atenție sau tratat, dacă este necesar.

### *Neutropenie/agranulocitoză*

La unii pacienți în tratament cu inhibitori ECA a apărut neutropenie/agranulocitoză, trombocitopenie și anemie. La pacienți cu funcție renală normală și fără factori de risc, neutropenia apare rareori. Enalaprilul trebuie utilizat cu precauție extremă la pacienții cu boli vasculare de colagen (cum este lupusul eritematos sistemic, sclerodermia), terapie concomitentă imunodepresivă, tratament cu alopurinol sau procainamidă, sau o asociere a acestor factori de risc, în special în cazul unei insuficiențe renale pre-existente. Unii dintre acești pacienți pot dezvolta infecții severe, care nu răspund la tratamentul antibiotic intensiv. Dacă la acești pacienți se utilizează enalapril, se recomandă leucograme periodice. Pacienții trebuie instruiți să raporteze apariția oricărui semn de infecție.

### *Hipersensibilitate/edem angioneurotic*

Rareori, la pacienți tratați cu inhibitori ECA, inclusiv cu Enap soluție injectabilă, a apărut edem angioneurotic facial, al extremităților, buzelor, limbii, glotei și/sau laringian. Aceste reacții pot apărea oricând în timpul tratamentului. În astfel de cazuri, tratamentul cu Enap soluție injectabilă trebuie întrerupt imediat și se vor institui măsuri adecvate de monitorizare, până la dispariția completă a simptomatologiei înainte de externarea pacientului. Chiar și în situațiile în care apare edemul lingual, fără insuficiență respiratorie, pacienții pot necesita monitorizare clinică prelungită, deoarece tratamentul cu antihistaminice și corticosteroizi poate să nu fie suficient.

Foarte rar, datorită unui angioedem asociat edemului laringian sau lingual, pot apărea decese. Este posibil ca la pacienții la care apare edemul lingual, glotic sau laringian, să apară și obstrucția căilor respiratorii, mai ales la cei cu intervenții chirurgicale la nivelul căilor respiratorii. În cazul implicării edemului lingual, glotic sau laringian, care poate determina obstrucția căilor respiratorii, trebuie instituită imediat o terapie adecvată, care poate include soluție de adrenalină 1:1000 (0,3 ml până la 0,5 ml, administrată subcutanat) și trebuie asigurată permeabilitatea căilor respiratorii.

La pacienții de rasă neagră în tratament cu inhibitori ECA a fost raportată o incidență crescută a angioedemului comparativ cu pacienții de altă rasă.

Pacienții cu istoric de edem angioneurotic fără relație cu tratamentul cu un inhibitor ECA, prezintă un risc crescut de a dezvolta edem angioneurotic, dacă primesc inhibitori ECA (vezi pct. 4.3).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril / valsartan este contraindicată datorită riscului crescut de angioedem. Tratamentul cu sacubitril / valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore de la ultima doză de enalaprilat.

Tratamentul cu enalaprilat nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de sacubitril / valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.5). Tratamentul cu enalaprilat nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de sacubitril / valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu inhibitori ai racecadotrilului, inhibitorilor mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin poate determina un risc crescut de angioedem (de exemplu, umflarea căilor respiratorii sau a limbii, cu sau fără tulburări respiratorii) (vezi pct. 4.5).

Se recomandă prudență la inițierea tratamentului cu racecadotril, inhibitori mTOR (de exemplu,

sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin la un pacient care deja ia un inhibitor ECA.

#### *Reacții anafilactoide în timpul tratamentului de desensibilizare la veninul de Hymenoptera*

Rareori, pacienții care iau inhibitori ECA în timpul tratamentului de desensibilizare la venin de himenoptere, pot prezenta reacții asemănătoare alergiei (reacții anafilactoide) grave, cu potențial letal. Aceste reacții pot fi evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitori ECA înainte de fiecare desensibilizare.

#### *Reacții anafilactoide în timpul aferezei LDL*

Rareori, la pacienții în tratament cu inhibitori ECA și care fac LDL-afereză cu sulfat de dextran, pot apare reacții asemănătoare alergiei (reacții anafilactoide) grave, cu potențial letal. Aceste reacții pot fi evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitori ECA înainte de fiecare procedură de afereză.

#### *Pacienți hemodializați*

La pacienți dializați cu membrane cu flux înalt (cum este AN 69®) și tratați concomitent cu inhibitori ECA, au fost raportate reacții de hipersensibilitate, asemănătoare alergiei (anafilactoide). La acești pacienți se recomandă utilizarea unui alt tip de membrană sau medicamente dintr-o altă clasă de antihipertensive.

#### *Hipoglicemie*

Pacienții diabetici tratați cu antidiabetice orale sau insulină și care încep un tratament cu un inhibitor ECA, trebuie monitorizați cu atenție, din cauza riscului hipoglicemiei, mai ales în timpul primei luni de tratament asociat (vezi pct. 4.5).

#### *Tusea*

În timpul tratamentului cu inhibitori ECA poate apărea tuse persistentă, uscată, neproductivă, care dispare la întreruperea tratamentului. Tusea indusă de tratamentul cu inhibitori ECA trebuie inclusă în diagnosticul diferențial al tusei.

#### *Intervenții chirurgicale/anestezie*

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

#### *Potasiul seric*

Inhibitorii ACE pot provoca hiperkaliemie deoarece inhibă eliberarea aldosteronului. Efectul nu este de obicei semnificativ la pacienții cu funcție renală normală. Factorii de risc ai hiperkaliemiei includ insuficiența renală, hipoaldosteronism, agravarea funcției renale, vârsta (>70 ani), diabetul zaharat, afecțiuni intercurrente, în particular deshidratarea, decompensare cardiacă acută, acidoza metabolică, administrare concomitentă de diuretice care economisesc potasiul (de exemplu, spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid), suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare cu potasiu; sau în cazul utilizării altor medicamente care pot determina hiperkaliemie (cum este heparina, trimetoprim sau co-trimoxazol cunoscute și ca trimetoprim / sulfametoxazol și în special antagoniști ai aldosteronului sau blocante ale receptorilor de angiotensină). Utilizarea suplimentelor de potasiu, diureticelor care economisesc potasiul sau înlocuitorilor de sare cu potasiu poate duce la creșteri semnificative ale potasemiei, în special la pacienții cu disfuncție renală. Diureticele care economisesc potasiul și blocantele receptorilor angiotensinei trebuie utilizate cu prudență la pacienții cărora li se administrează inhibitori ECA și trebuie monitorizată funcția renală și potasiul seric.

Hiperkaliemia poate determina aritmii severe, uneori letale. Dacă utilizarea concomitentă de enalapril și oricare dintre medicamentele menționate anterior este absolut necesară, acestea trebuie utilizate cu precauție, cu monitorizarea regulată a potasemiei (vezi pct. 4.5).

#### *Litiu*

În general, combinația de litiu și enalapril nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

#### *Sarcina*

Inhibitorii ECA nu trebuie utilizați în timpul sarcinii. Dacă continuarea tratamentului cu un inhibitor ECA nu este considerată esențială, la pacientele care planifică o sarcină trebuie utilizat un tratament antihipertensiv alternativ, în funcție de profilul de siguranță al acestor medicamente pentru utilizare în timpul sarcinii. La diagnosticul unei sarcini, tratamentul cu inhibitori ECA trebuie întrerupt imediat și, în funcție de necesități, trebuie inițiat un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

#### *Diferențe etnice*

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

#### *Informații speciale despre unele componente*

Enap soluție injectabilă conține alcool benzilic, care poate determina reacții toxice și anafilactice la copii cu vârsta sub 3 ani. Nu se recomandă administrarea la prematuri și nou-născuți.

Medicamentul conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) sodiu per doză, ceea ce înseamnă că, teoretic, poate fi considerat “fără sodiu”.

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

Enalaprilatul este un metabolit al enalaprilului. De aceea, în timpul tratamentului cu enalaprilat injectabil, pot apărea aceleași interacțiuni ca și în tratamentul cu enalapril administrat oral.

#### *Diuretice care rețin potasiul, suplimente cu potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu*

Cu toate că potasiul seric rămâne, de obicei, în limite normale, poate apărea hiperkaliemie la unii pacienți tratați cu enalaprilat.

Diureticele care rețin potasiul (cum sunt spironolactona, triamterenul sau amiloridul), suplimentele cu potasiu, sau substituențele de sare care conțin potasiu, pot determina hiperkaliemie. De asemenea, trebuie de avut precauție când enalaprilatul este administrat concomitent cu alți agenți care cresc potasiul seric, cum ar fi trimetoprimul și co-trimoxazolul (trimetoprim / sulfametoxazol), deoarece trimetoprimul este cunoscut că acționează ca un diuretic care economisește potasiu, cum ar fi amiloridul. Prin urmare, nu se recomandă combinarea enalaprilatului cu medicamentele menționate mai sus.

Dacă utilizarea concomitentă a acestora este indicată, în cazul unei hipopotasemii demonstrate, este necesară precauție și monitorizarea frecventă a kaliemiei (vezi pct. 4.4).

#### *Diuretice (tiazidice sau de ansă)*

Tratamentul anterior cu doze mari de diuretice poate determina scăderea volumului plasmatic și crește riscul de hipotensiune arterială (vezi pct. 4.4). Efectul hipotensiv poate fi redus prin întreruperea tratamentului cu diuretic, creșterea aportului de sare și lichide, sau prin inițierea tratamentului cu jumătate din doza uzuală (½ fiolă) de enalaprilat.

#### *Alte antihipertensive*

Administrarea concomitentă de enalapril și alt medicament antihipertensiv poate crește efectul

hipotensiv al enalaprilului. Utilizarea concomitentă de nitroglicerină, alți nitrați, sau alte vasodilatatoare poate reduce suplimentar tensiunea arterială.

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

#### *Litiu*

După administrarea concomitentă de litiu și inhibitori ECA, a fost raportată o creștere reversibilă a concentrațiilor plasmatice ale litiului și a toxicității acestuia. Utilizarea concomitentă de inhibitori ai ECA și diuretice tiazidice poate crește suplimentar valorile litemiei și riscul de toxicitate al litiului. Utilizarea concomitentă de enalapril și litiu nu este recomandată. În caz de necesitate a terapiei asociate, se recomandă monitorizarea atentă a nivelului litemiei (vezi pct. 4.4).

#### *Antidepresive triciclice/antipsihotice/anestezice/narcotice*

Administrarea concomitentă a anumitor anestezice, antidepresive triciclice și antipsihotice, împreună cu inhibitori ECA poate duce la reducerea adițională a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.4).

#### *Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)*

Administrarea prelungită de AINS poate reduce efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA. AINS (incluzând inhibitorii COX 2) și inhibitori ECA determină un efect cumulat asupra creșterii potasemiei, care poate duce la afectarea funcției renale. Acest efect este, de obicei, reversibil. Rareori, poate apărea insuficiența renală, în special la pacienții cu funcția renală afectată, de exemplu la vârstnici și pacienții cu depleție de volum circulator, incluzând pe aceia în tratament cu diuretice. Pacienții necesită hidratare adecvată și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale după inițierea tratamentului concomitent, apoi periodic.

#### *Săruri de aur*

Rareori, la pacienții în tratament asociat cu aur sub formă injectabilă (aurotiomalat de sodiu) și un inhibitor ECA, incluzând enalaprilul, au fost raportate reacții nitritoide (simptome care includ eritem facial, greață, vărsături și hipotensiune arterială).

#### *Medicamente care cresc riscul de edem angioneurotic*

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ACE cu sacubitril/valsartan este contraindicată deoarece crește riscul de edem angioneurotic (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ACE cu racecadotril, inhibitori ai mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin poate determina un risc crescut de angioedem (vezi pct. 4.4).

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

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

#### *Antidiabetice*

Studiile epidemiologice au sugerat că utilizarea concomitentă de inhibitori ECA și antidiabetice (insulină, antidiabetice orale) pot determina hipoglicemie. Acest fenomen prezintă o probabilitate mai mare de apariție la pacienții cu afectare renală, mai ales în primele săptămâni de terapie asociată (vezi pct. 4.4 și 4.8).

### *Alcool etilic*

Alcoolul etilic crește efectul hipotensiv al inhibitorilor ECA.

### *Simpatomimetice*

Simpatomimeticele pot reduce efectele antihipertensive ale inhibitorilor ECA.

### *Acid acetilsalicilic, trombolitice și β blocante*

Enalaprilul poate fi administrat în siguranță în combinație cu acidul acetilsalicilic (în doze cu efect cardiologic), trombolitice și β blocante.

### *Ciclosporină*

În timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ACE cu ciclosporină poate să apară hipercalemia. Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice a potasiului.

### *Heparină*

În timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ACE cu heparină poate să apară hipercalemia. Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice a potasiului.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Utilizarea inhibitorilor ECA nu este recomandată în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea inhibitorilor ECA este contraindicată în trimestrele 2 și 3 de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Probele epidemiologice referitoare la riscul de teratogenitate după expunere la inhibitori ECA în timpul primului trimestru de sarcină nu au fost convingătoare; totuși, nu poate fi exclusă o ușoară creștere a riscului. Dacă continuarea tratamentului cu un inhibitor ECA nu este considerată esențială, la pacientele care planifică o sarcină trebuie utilizat un tratament antihipertensiv alternativ, în funcție de profilul de siguranță al acestor medicamente pentru utilizare în timpul sarcinii. La diagnosticul unei sarcini, tratamentul cu inhibitori ECA trebuie întrerupt imediat și, în funcție de necesități, trebuie inițiat un tratament alternativ. Se știe că expunerea la tratamentul cu inhibitori ECA în timpul trimestrelor 2 și 3 de sarcină induce la om fetotoxicitate (scăderea funcției renale, oligohidroamnios, întârzierea osificării craniene) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune, hiperkaliemie). (vezi pct. 5.3.). A apărut oligohidramnios matern, reprezentând probabil afectarea funcției renale fetale, care poate duce la contracturi ale membrelor, deformări craniofaciale și hipoplazie pulmonară. Dacă în timpul trimestrelor 2 și 3 de sarcină a avut loc o expunere la inhibitori ECA, se recomandă testarea funcției renale și a craniului, prin examen cu ultrasunete. Copiii cu mame care au utilizat inhibitori ECA trebuie observați cu atenție pentru hipotensiune (vezi pct. 4.3 și 4.4).

### Alăptare

Date limitate de farmacocinetică au demonstrat prezența unor concentrații foarte mici de medicament în laptele matern (vezi pct. 5.2). Cu toate că aceste concentrații par să nu fie relevante clinic, utilizarea Enap comprimate în timpul alăptării nu este recomandată la copiii născuți prematur și în primele săptămâni după naștere, datorită riscului ipotetic de efecte cardiovasculare și renale, precum și datorită lipsei experienței clinice. În cazul unui sugăr mai mare, utilizarea Enap comprimate de către mamă poate fi luată în considerare, în caz de necesitate a tratamentului și cu monitorizarea copilului în privința oricărei reacții adverse.

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

Enalaprilul nu prezintă efecte directe asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje; la anumiți pacienți, în special la inițierea tratamentului sau la asocierea altei medicații



antihipertensive, pot apare reacții individuale datorită hipotensiunii arteriale.

#### 4.8 Reacții adverse

Enalaprilatul este metabolit al enalaprilului. De aceea, în timpul tratamentului cu Enap soluție injectabilă/perfuzabilă, pot apărea reacții adverse similare utilizării Enap comprimate sau a altor inhibitori ECA.

În studiile clinice controlate cu enalaprilat, cea mai frecventă reacție adversă apărută la pacienții cu hipertensiune arterială a fost hipotensiunea arterială (1,8%). Reacțiile adverse apărute la mai mult de 1% dintre pacienți au fost, de asemenea, cefaleea (2,9%) și greața (1,1%). Reacții adverse mai rare, care au apărut la 0,5% până la 1% dintre pacienți, au fost: infarct de miocard, fatigabilitate, amețeli, hipertermie, erupții cutanate tranzitorii și constipație.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, utilizând următoarea convenție: *foarte frecvente* ( $\geq 1/10$ ), *frecvente* ( $\geq 1/100$  la  $< 1/10$ ), *mai puțin frecvente* ( $\geq 1/1000$  la  $< 1/100$ ), *rare* ( $\geq 1/10000$  la  $< 1/1000$ ), *foarte rare* ( $< 1/10000$ ), *cu frecvență necunoscută* (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severității.

	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Frecvență necunoscută
Tulburări sanguine și limfatice			anemie (inclusiv anemie aplastică și hemolitică)	neutropenie, scăderea hemoglobinei, a hematocritului, trombocitopenie, agranulocitoză, depresia măduvei osoase, pancitopenie, limfadenopatie, boală autoimună		
Tulburări endocrine						Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH)
Tulburări de metabolism și nutriție			hipoglicemie (vezi pct. 4.4)			
Tulburări ale sistemului	amețeală	cefalee, sincopă,	somnolență,			

nervos		alterarea gustului	parestezii, vertij			
Tulburări psihice		depresie	confuzie, nervozitate, insomnie,	vise bizare, tulburări ale somnului		
Tulburări oculare	vedere încețoșată					
Tulburări acustice și vestibulare			Tinnitus			
Tulburări cardiace		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)			
Tulburări vasculare		hipotensiune arterială (incluzând hipotensiune arterială ortostatică),	Eritem facial hipotensiune arterială ortostatică	Sindrom Raynaud		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	tuse	dispnee	rinoree, dureri faringiene și răgușeală, bronhospasm/astm	infiltrate pulmonare, rinită, pneumonie alergică alveolară/cu eozinofile		
Tulburări gastro-intestinale	greață	diaree, dureri abdominale	ileus, pancreatită, vărsături, dispepsie, constipație, anorexie, iritație	stomatită/aftoză bucală, glosită	angioedem intestinal	

			gastrică, xerostomi e, ulcer peptic			
Tulburări hepatobiliare				insuficiență hepatică, hepatită hepatocelulară sau colestatică, hepatită necrotică, colestază (inclusiv icter)		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat**		erupție cutanată tranzitorie, hipersensibi litate/edem angioneuroti c (vezi pct. 4.4): a fost raportat edemul angioneuroti c facial, al extremități lor, buzelor, lingual, glotic și/sau laringian (vezi pct. 4.4)	diaforeză, prurit, urticarie, alopecie	eritem multiform, sindrom Stevens- Johnson, dermatită exfoliativă, necroliză toxică epidermică, pemfigus, eritrodermie		
Tulburări musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv			crampe musculare			
Tulburări renale și ale căilor urinare			disfuncție renală, insuficiență renală, proteinuri e	oligurie		
Tulburări ale aparaturii genital și sânului			impotență	ginecomastie		
Tulburări generale și la nivelul locului de	astenie	fatigabilitate	stare de rău, febră			

administrare						
Investigații		hiperkaliemie, creșteri ale creatininei serice	creșteri ale ureei sanguine, hiponatremie	creșteri ale enzimelor hepatice, creșteri ale bilirubinei serice		

\* În studiile clinice, incidența a fost comparabilă la cei din grupul placebo și cei tratați cu substanța activă.

\*\*A fost raportat un sindrom complex, care poate include febră, serozită, vasculită, mialgie/miozită, artralgie/artrită, AAN pozitiv, VSH crescută, eozinofilie și leucocitoză. Mai pot apărea erupții cutanate, fotosensibilitate sau alte manifestări dermatologice.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată 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](http://www.amdm.gov.md) sau e-mail: [farmacovigilenta@amdm.gov.md](mailto:farmacovigilenta@amdm.gov.md).

#### **4.9 Supradozaj**

Sunt disponibile date limitate privitoare la supradozajul la om. Reacția adversă cea mai importantă a supradozajului raportată până în prezent este hipotensiunea arterială, care apare la aproximativ 6 ore după ingestia comprimatelor, concomitent cu blocajul sistemului renină-angiotensină și stupoare. Semnele și simptomele asociate cu supradozajul cu inhibitori ECA pot include șoc cardiovascular, dezechilibru electrolitic, insuficiență renală, hiperventilație, tahicardie, palpitații, bradicardie, amețeli, anxietate și tuse.

După ingestia de enalapril 300 mg și 440 mg, au fost raportate concentrații plasmatice de enalaprilat de 100 de ori, respectiv, 200 ori mai mari decât concentrațiile terapeutice.

Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie plasat în poziție culcată și, dacă este necesar, se administrează o perfuzie i.v. cu soluție de clorură de sodiu 0,9%, pentru refacerea volumului plasmatic. De asemenea, dacă este disponibil, poate fi luat în considerare și administrarea în perfuzie de angiotensină II și/sau catecolamine. Dacă administrarea medicamentului este recentă, trebuie luate măsuri de eliminare a enalaprilului maleat (prin inducerea vărsăturilor, lavaj gastric, administrare de absorbant și sulfat de sodiu).

Enalaprilatul poate fi eliminat din circulație prin hemodializă (vezi pct. 4.4). Clearance-ul enalaprilatului prin hemodializă este de 0,63 ml/s (38 ml/min) până la 1,03 ml/s (62 ml/min); concentrațiile plasmatice de enalaprilat după o hemodializă de patru ore sunt mai scăzute cu 45 până la 57%. Tratamentul prin aplicarea de pacemaker este indicat în bradicardia rezistentă la tratament. Trebuie monitorizate continuu semnele vitale, electrolitemia și creatinemia.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

#### Mecanism de acțiune

Enalaprilatul inhibă enzima de conversie a angiotensinei, care catalizează conversia angiotensinei I în angiotensină II. Inhibarea ECA determină scăderea concentrației plasmatice a angiotensinei II, creșterea activității plasmatice a reninei și scăderea secreției de aldosteron.

#### Efecte farmacodinamice

Efectul antihipertensiv și efectele hemodinamice ale enalaprilatului la pacienții cu tensiune arterială crescută sunt rezultatul dilatației vaselor sanguine de rezistență, cu reducerea rezistenței periferice totale, ceea ce scade gradat tensiunea arterială. Ritmul cardiac și debitul cardiac nu sunt modificate. După administrarea intravenoasă a medicamentului, efectul apare după 5 până la 15 minute, efectul maxim apare în 1 până la 4 ore, iar durata de acțiune este de aproximativ 6 ore.

#### *Eficacitatea și siguranța clinică*

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 asocieră 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*

Enalaprilatul este slab absorbit după administrare orală și este practic inactiv; de aceea, se administrează exclusiv pe cale intravenoasă.

### *Distribuție*

După administrare intravenoasă, enalaprilatul este distribuit rapid în majoritatea țesuturilor

organismului, având concentrațiile cele mai mari la nivel pulmonar, renal și vascular; nu s-a putut demonstra prezența în doze terapeutice la nivel cerebral. Timpul de înjumătățire prin distribuție este de 4 ore. Enalaprilatul se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 50 până la 60%.

#### *Metabolizare*

Enalaprilatul nu este metabolizat; toată cantitatea de enalaprilat este excretată în urină.

#### *Eliminare*

Excreția enalaprilatului se face în principal pe cale renală, prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. Timpul de înjumătățire prin eliminare este de aproximativ 35 ore.

#### *Insuficiență renală*

Concentrațiile plasmatică ale enalaprilului și enalaprilatului sunt crescute la pacienții cu insuficiență renală. Eliminarea este încetinită; de aceea, dozele trebuie ajustate conform funcției renale.

Enalaprilatul poate fi îndepărtat din circulația generală prin hemodializă. Clearance-ul hemodializei este de 1,03 ml/s (62 ml/min).

#### *Alăptare*

După administrarea unei doze unice orale de 20 mg, la cinci femei în perioada postpartum, media concentrației maxime de enalapril în laptele matern a fost de 1,7μg/L (cu limite de la 0,54 până la 5,9 μg/L) la interval de 4 până la 6 ore după administrare.

Concentrația maximă medie de enalaprilat a fost de 1,7μg/L (cu limite de la 1,2 până la 2,3μg/L); concentrațiile maxime au apărut la intervale diferite într-o perioadă de 24 ore. Utilizând ca referință concentrațiile maxime de medicament în lapte, expunerea maximă estimată a unui sugar alimentat exclusiv la sân va fi de aproximativ 0,16% din doza maternă ajustată conform greutateii. O femeie cu administrare orală de enalapril de 10 mg pe zi, timp de 11 luni, a prezentat concentrații maxime de enalapril în laptele matern, de 2 μg/L, la 4 ore după administrarea dozei, și concentrații maxime de enalaprilat de 0,75 μg/L, la aproximativ 9 ore după administrarea dozei. Cantitatea totală de enalapril și enalaprilat măsurată în laptele matern într-o perioadă de 24 ore a fost de 1,44μg/L și, respectiv, 0,63 μg/L. Concentrațiile de enalaprilat în laptele matern au fost nedetectabile (<0,2μg/L) la 4 ore după administrarea unei doze unice de enalapril 5 mg la o mamă, și de 10mg la două mame; concentrațiile de enalapril nu au fost determinate.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

După administrare intraperitoneală de enalaprilat la rozătoare, valorile DL<sub>50</sub> au fost de 300 până la 600 mg/kg, de peste 1 g/kg, după administrare subcutanată și de aproximativ 900 mg/kg după administrare intravenoasă. După administrare intraperitoneală și intravenoasă la șoareci, enalaprilatul nu s-a dovedit toxic; valorile DL<sub>50</sub> au fost >7 g/kg și, respectiv, >2 g/kg. După administrare intraperitoneală și intravenoasă de enalaprilat la șobolani, valorile DL<sub>50</sub> nu au putut fi determinate exact, dar au fost de peste 600 mg/kg.

Studiile de toxicitate au demonstrat toxicitatea scăzută a maleatului de enalapril, chiar după doze repetate; totuși, dozele mari, administrare timp prelungit pot determina modificări ale funcției și structurii renale. Nici administrarea intravenoasă și intramusculară a unor doze repetate de Enap injectabil (Krka) nu a determinat efecte toxice sistemice; la animalele care au primit enalaprilat, în comparație cu animalele din grupul de control, s-au constatat numai leziuni tisulare la locul de administrare (vase sanguine, mușchi).

Studiile de toxicitate asupra reproducerii au arătat că enalaprilul nu determină efecte teratogene; la câteva specii de animale s-au constatat efecte fetotoxice.

La testele *in vivo* și *in vitro*, maleatul de enalapril și enalaprilatul, nu au prezentat efecte mutagene.

Nu există date despre posibilele efecte carcinogene ale medicamentului.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Alcool benzilic

Clorură de sodiu

Hidroxid de sodiu (E524)

Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Enalaprilatul în administrare injectabilă sau în perfuzie nu trebuie amestecat cu amfotericină B și fenitoină, deoarece soluția poate deveni tulbure sau se poate forma precipitat.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

36 luni

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

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

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

Cutie cu 5 fiole din sticlă incoloră(sticlă tubulară incoloră, Ph. Eur.tip 1, cu rezistență hidrolitică) a 1 ml soluție injectabilă/perfuzabilă.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE**

25226

## **9. DATA AUTORIZĂRII**

26.12.2018

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Noiembrie 2019

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