

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ENALAPRIL LAROPHARM 5 mg comprimate

ENALAPRIL LAROPHARM 10 mg comprimate

ENALAPRIL LAROPHARM 20 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

ENALAPRIL LAROPHARM 5 mg

Fiecare comprimat conține maleat de enalapril 5 mg.

Excipient: lactoză monohidrat 47,79 mg.

ENALAPRIL LAROPHARM 10 mg

Fiecare comprimat conține maleat de enalapril 10 mg.

Excipient: lactoză monohidrat 95,58 mg

ENALAPRIL LAROPHARM 20 mg

Fiecare comprimat conține maleat de enalapril 20 mg.

Excipient: lactoză monohidrat 191,16 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

ENALAPRIL LAROPHARM 5 mg

Comprimate cu aspect uniform, plate, diametru de 7 mm, având gravate pe una din fețe o linie mediană și pe cealaltă față trei arcuri de cerc dispuse simetric, de culoare albă. Linia mediană are rol de divizare în doze egale.

ENALAPRIL LAROPHARM 10 mg

Comprimate cu aspect uniform, plate, diametru de 9 mm, având gravate pe una din fețe o linie mediană și pe cealaltă față trei arcuri de cerc dispuse simetric, de culoare albă. Linia mediană are rol de divizare în doze egale.

ENALAPRIL LAROPHARM 20 mg

Comprimate cu aspect uniform, plate, diametru de 10,5 mm, având gravată pe una din fețe o linie mediană și pe cealaltă față trei arcuri de cerc dispuse simetric, de culoare albă. Linia mediană are rol de divizare 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 ejeecție $\leq 35\%$)

Vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1

4.2 Doze și mod de administrare

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

Hipertensiune arterială

Doza inițială este 5 mg până la maxim 20 mg, în funcție de gradul hipertensiunii arteriale și de starea clinică a pacientului (vezi mai jos). ENALAPRIL LAROPHARM se administrează zilnic, o dată pe zi. În hipertensiune arterială ușoară, doza inițială recomandată este 5-10 mg. Pacienții cu sistemul renin-angiotensină-aldosteron puternic activat (de exemplu, hipertensiune arterială renovasculară, depleție de sare și/sau volemică, decompensare cardiacă sau hipertensiune arterială severă) pot prezenta scăderea marcată a tensiunii arteriale după administrarea dozei inițiale. La acești pacienți se recomandă o doză inițială maximă de 5 mg, iar tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală.

Tratamentul anterior cu doze mari de diuretice poate determina depleție volemică și creșterea riscului de producere a hipotensiunii arteriale la inițierea tratamentului cu enalapril. La acești pacienți se recomandată administrarea unei doze inițiale maxime de 5 mg. Dacă este posibil, tratamentul cu diuretice trebuie întrerupt cu 2 până la 3 zile înaintea inițierii tratamentului cu ENALAPRIL LAROPHARM. Funcția renală și potasemia trebuie monitorizate.

Doza uzuală zilnică de întreținere este 20 mg maleat de enalapril. Doza zilnică maximă de întreținere este 40 mg maleat de enalapril.

Insuficiență cardiacă/Disfuncție ventriculară stângă asimptomatică

În tratamentul insuficienței cardiace simptomatice, ENALAPRIL LAROPHARM se utilizează în asociere cu diuretice și, atunci când este indicat, cu digitalice sau beta-blocante. La pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică sau disfuncție ventriculară stângă asimptomatică doza inițială este 2,5 mg maleat de enalapril și trebuie administrată sub supraveghere medicală atentă, pentru a observa răspunsul la tratament al presiunii arteriale. În absența sau după tratamentul eficace al hipotensiunii arteriale simptomatice determinate de inițierea tratamentului cu ENALAPRIL LAROPHARM pentru insuficiență cardiacă, doza trebuie crescută treptat până la doza de întreținere uzuală de 20 mg, administrată în doză unică sau divizată în 2 prize, în funcție de tolerabilitatea pacientului. Se recomandă creșterea treptată a dozei într-o perioadă de 2 până la 4 săptămâni. Doza zilnică maximă este de 40 mg, divizată în 2 prize.

Recomandări referitoare la creșterea treptată a dozei de ENALAPRIL LAROPHARM la pacienții cu insuficiență cardiacă/disfuncție ventriculară stângă asimptomatică

Săptămâna	Doza(mg/zi)
Săptămâna 1	Zilele 1 - 3: 2,5 mg pe zi* în doză unică Zilele 4 - 7: 5 mg pe zi divizată în 2 prize
Săptămâna 2	10 mg pe zi în doză unică sau divizată în 2 prize
Săptămânile 3 și 4	20 mg pe zi în doză unică sau divizată în 2 prize

*) Sunt necesare precauții speciale la pacienții cu insuficiență renală sau la cei care utilizează diuretice (vezi pct. 4.4).

Presiunea arterială și funcția renală trebuie monitorizate atent, atât înainte cât și după inițierea tratamentului cu ENALAPRIL LAROPHARM (vezi pct. 4.4), deoarece s-au raportat hipotensiune arterială și, mai rar, insuficiență renală consecutive. La pacienții tratați cu diuretice, doza de diuretic trebuie redusă, pe cât posibil, înainte de inițierea tratamentului cu ENALAPRIL LAROPHARM. Apariția hipotensiunii arteriale, consecutivă inițierii tratamentului cu ENALAPRIL LAROPHARM nu presupune reapariția hipotensiunii arteriale în timpul terapiei cronice cu ENALAPRIL LAROPHARM și nu reprezintă o contraindicație pentru continuarea tratamentului. De asemenea, trebuie monitorizate potasemia și funcția renală.

Doze în insuficiența renală

În general, se recomandă prelungirea intervalul dintre doze și/sau administrarea unor doze mai mici de enalapril.

Clearance-ul creatininei (Cl_{Cr}) ml/min	Doza inițială mg/zi
30 < Cl _{Cr} < 80 ml/min	5-10 mg
10 < Cl _{Cr} ≤ 30 ml/min	2,5 mg
Cl _{Cr} ≤ 10 ml/min	2,5 mg în zilele în care se efectuează ședințe de dializă*)

*) Vezi pct. 4.4, „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare” - Pacienți hemodializați. Enalaprilatul poate fi eliminat prin hemodializă. În zilele în care nu se efectuează ședințe de dializă, doza de ENALAPRIL LAROPHARM trebuie ajustată în funcție de răspunsul terapeutic.

Utilizarea la vârstnici

La vârstnici, doza trebuie ajustată conform funcției renale (vezi pct. 4.4, „Atenționări speciale și precauții speciale pentru utilizare”-Insuficiență renală).

Utilizarea la copii și adolescenți

Studiile clinice au furnizat date limitate referitoare la utilizarea ENALAPRIL LAROPHARM la copii și adolescenți cu hipertensiune arterială (vezi pct. 4.4 și 5.2).

La pacienții care pot înghiți comprimate, doza trebuie individualizată în funcție de greutatea pacientului și răspunsul terapeutic. La pacienți cu greutate de 20 până la 50 kg, doza inițială recomandată este 2,5 mg enalapril, iar la pacienții cu greutate peste 50 kg doza inițială recomandată este 5 mg enalapril. ENALAPRIL LAROPHARM se administrează zilnic, o dată pe zi. Doza trebuie ajustată în funcție de necesarul pacientului, până la maxim 20 mg pe zi la pacienții cu greutate de 20 până la 50 Kg și de maxim 40 mg enalapril la pacienții cu greutate peste 50 kg (vezi pct. 4.4).

Deoarece nu sunt date disponibile pentru aceste grupe speciale de pacienți, ENALAPRIL LAROPHARM nu se administrează la nou-născuți și la copii sau adolescenți cu rata filtrării glomerulare <30 ml/min/1,73 m².

Vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la enalapril, la oricare alt inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sau la oricare dintre excipienți
- Antecedente de angioedem asociate cu administrarea tratamentului cu un inhibitor ECA
- Angioedem ereditar sau idiopatic
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină Administrarea concomitentă a Enalapril Laropharm, comprimate, cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.4, 4.5, 4.6 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Este necesară evaluarea funcției renale înainte de a începe tratamentul cu ENALAPRIL LAROPHARM cât și în timpul tratamentului, atunci când este necesar.

Hipotensiune arterială simptomatică

Hipotensiunea arterială simptomatică este rar întâlnită la pacienții cu hipertensiune arterială fără complicații. Este mai probabil ca hipotensiunea arterială simptomatică să apară la pacienții hipertensivi tratați cu ENALAPRIL LAROPHARM, dacă aceștia prezintă hipovolemie (de exemplu după tratament diuretic, regim hiposodat, dializă, diaree sau vărsături) (vezi pct. 4.5 și 4.8). La pacienții cu insuficiență cardiacă, cu sau fără insuficiență renală asociată, s-a raportat apariția hipotensiunii arteriale simptomatice. Aceasta apare cel mai probabil la acei pacienți cu insuficiență cardiacă în stadiu avansat și este determinată de utilizarea unor doze mari de diuretice de ansă, de hiponatremie sau de insuficiența renală funcțională. La acești pacienți, tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală și este necesară urmărirea atentă a acestora ori de câte ori doza de ENALAPRIL LAROPHARM și/sau de diuretic este ajustată. Se recomandă supraveghere atentă și în cazul pacienților cu cardiopatie ischemică sau boli cerebrovasculare, la care o scădere accentuată a presiunii arteriale poate determina infarct miocardic acut sau accident vascular cerebral.

Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în decubit dorsal și, dacă este necesar, se administrează soluție salină izotonă în perfuzie intravenoasă. Poate fi necesară administrarea intravenoasă de atropină dacă se asociază bradicardia. Un răspuns hipotensiv tranzitor nu constituie contraindicație pentru continuarea tratamentului, care poate fi continuat, de obicei, fără dificultate, după ce tensiunea arterială a crescut prin corectarea hipovolemiei.

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

Stenoză de valvă aortică sau mitrală/Cardiomiopatie hipertrofică

Similar tuturor vasodilatatoarelor, inhibitorii ECA trebuie administrați cu prudență la pacienții cu stenoză mitrală sau aortică și trebuie evitați în caz de șoc cardiogen și obstrucție hemodinamică semnificativă.

Insuficiență renală

În caz de afectare a funcției renale (clearance-ul creatininei <80 ml/min) doza inițială de enalapril trebuie ajustată în funcție de clearance-ul plasmatic al creatininei (vezi pct. 4.2) și ulterior, în funcție de răspunsul pacientului la tratament. La acești pacienți trebuie monitorizate de rutină potasemia și concentrația plasmatică a creatininei.

S-a raportat apariția insuficienței renale asociată tratamentului cu enalapril, în special la pacienți cu insuficiență cardiacă severă sau afecțiuni renale preexistente, inclusiv stenoză de arteră renală. Insuficiența renală asociată tratamentului cu enalapril este, de obicei, reversibilă dacă este diagnosticată prompt și tratată corespunzător.

La unii pacienți cu hipertensiune arterială fără afectare renală manifestă preexistentă, administrarea enalapril concomitent cu un diuretic a determinat creșterea uremiei și a creatininemiei. La acești pacienți poate fi necesară reducerea dozei de enalapril și/sau întreruperea administrării diureticului. În acest caz, trebuie avută în vedere posibilitatea existenței unei stenoze de arteră renală preexistentă (vezi pct. 4.4, "Atenționări și precauții speciale pentru utilizare"- Hipertensiune arterială renovasculară).

Hipertensiune arterială renovasculară

Pacienții cu stenoză de arteră renală bilaterală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcțional tratați cu inhibitori ai ECA, prezintă risc crescut de apariție a hipotensiunii arteriale și insuficiență renală consecutivă. Pierderea funcției renale poate fi însoțită numai de modificări ușoare ale creatininemiei. La acești pacienți tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală strictă, cu doze mici, creștere treptată a dozelor și monitorizare a funcției renale.

Transplant renal

Nu există date referitoare la administrarea ENALAPRIL LAROPHARM la pacienți cu transplant renal recent. Ca urmare, nu se recomandă administrarea ENALAPRIL LAROPHARM la acești pacienți.

Insuficiență hepatică

Administrarea inhibitorilor ECA a fost asociată, rar, cu apariția unui sindrom care debutează cu icter colestatic sau hepatită și poate evolua spre necroză hepatică fulminantă și (uneori) deces. Mecanismul etiologic al acestui sindrom nu este deplin înțeles. La pacienții tratați cu inhibitori ai ECA care dezvoltă icter sau creșteri marcate ale valorilor serice ale enzimelor hepatice trebuie întrerupt tratamentul cu inhibitori ai ECA și trebuie să se inițieze monitorizare medicală corespunzătoare.

Neutropenie/Agranulocitoză

La pacienții tratați cu inhibitori ai ECA s-au raportat neutropenie/agranulocitoză, trombocitopenie și anemie. La pacienții cu funcție renală normală fără afecțiuni asociate, administrarea inhibitorilor ECA determină, rar, neutropenie. Enalaprilul trebuie utilizat cu prudență la pacienți cu boli de colagen cu afectare vasculară, tratament imunosupresor, tratament cu alopurinol sau procainamidă sau o asociere a acestor factori care pot determina complicații, în special în caz de insuficiență renală preexistentă. Unii dintre acești pacienți au dezvoltat infecții grave care, în unele cazuri, nu au răspuns la tratamentul intensiv cu antibiotice. Dacă enalaprilul este administrat la acești pacienți, se recomandă monitorizarea periodică a numărului de leucocite, iar pacienții trebuie instruiți să raporteze orice semn al infecției.

Hipersensibilitate/Angioedem

La pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv ENALAPRIL LAROPHARM, s-au raportat cazuri de angioedem al feței, extremităților, buzelor, limbii, glotei și/sau laringelui. Angioedemul poate să apară oricând pe durata tratamentului. În astfel de cazuri, tratamentul cu ENALAPRIL LAROPHARM trebuie întrerupt imediat și, înainte de externarea pacientului, trebuie asigurată monitorizarea corespunzătoare până la remiterea simptomelor. Chiar și în situația în care edemul este localizat numai la nivelul limbii, fără afectare respiratorie, pacienții trebuie supravegheați o perioadă mai lungă de timp, deoarece tratamentul cu antihistaminice și corticosteroizi poate fi insuficient.

Foarte rar, s-au raportat cazuri letale ca urmare a angioedemului însoțit de edem laringian sau edem la nivelul limbii. Pacienții cu angioedem la nivelul limbii, glotei sau laringelui, în special cei cu intervenții chirurgicale la nivelul căilor respiratorii în antecedente, prezintă risc de producere a obstrucției căilor respiratorii. La aceștia, trebuie instituit prompt tratament adecvat care poate include administrarea subcutanată a 0,3 ml până la 0,5 ml soluție de adrenalină 1:1000 și/sau măsuri care să asigure permeabilitatea căilor respiratorii.

S-a raportat faptul că pacienții de rasă neagră tratați cu inhibitori ai ECA prezintă o incidență mai mare a angioedemului, comparativ cu pacienții de alte rase.

Pacienții cu antecedente de angioedem fără legătură cu tratamentul cu inhibitori ai ECA pot prezenta risc crescut de apariție a angioedemului atunci când li se administrează inhibitori ai ECA (vezi și pct. 4.3).

Reacții anafilactoide în timpul desensibilizării față de hymenoptere

Pacienții tratați cu inhibitori ai ECA în timpul desensibilizării față de veninul de hymenoptere au prezentat, rar, reacții anafilactoide care au pus viața în pericol. Aceste reacții pot fi prevenite prin întreruperea temporară a administrării inhibitorilor ECA înaintea fiecărei desensibilizări.

Reacții anafilactoide în timpul aferezei LDL

Pacienții tratați cu inhibitori ai ECA în timpul aferezei cu dextran sulfat a lipoproteinelor de densitate joasă (LDL) au prezentat, rar, reacții anafilactoide care au pus viața în pericol. Aceste reacții pot fi prevenite prin întreruperea temporară a administrării inhibitorilor ECA înainte fiecărei ședințe de afereză.

Pacienți care efectuează ședințe de hemodializă

Au fost raportate reacții anafilactoide la pacienți care efectuează ședințe de hemodializă cu membrane cu flux crescut (de exemplu, AN69®) tratați concomitent cu un inhibitor al ECA. La acești pacienți se recomandă utilizarea altor tipuri de membrane de dializă sau a altor clase de antihipertensive.

Pacienți cu diabet zaharat

La pacienții cu diabet zaharat tratați cu antidiabetice orale sau cu insulină, în timpul primei luni de tratament cu un inhibitor ECA, trebuie monitorizată glicemia (vezi pct. 4.5).

Tuse

În timpul administrării inhibitorilor ECA s-a raportat tuse. În mod caracteristic, tusea este neproductivă, persistentă și dispăre după întreruperea tratamentului. În cadrul diagnosticului diferențial al tusei trebuie avută în vedere și tusea determinată de inhibitorii ECA.

Chirurgie/anestezie

La pacienții supuși unor intervenții chirurgicale majore sau în timpul anesteziei cu anestezice care determină hipotensiune arterială, enalaprilul blochează formarea angiotensinei II secundară eliberării compensatorii de renină. Dacă apare hipotensiune arterială și se consideră că este determinată prin acest mecanism, aceasta poate fi corectată prin expansiune volemică.

Hiperpotasemie

La unii pacienți tratați cu inhibitori ai ECA, incluzând enalaprilul, s-a observat creșterea concentrațiilor plasmatică ale potasiului. Insuficiența renală, vârsta (peste 70 de ani), diabetul zaharat, diverși factori precipitanți, în special deshidratarea, acutizarea insuficienței cardiace, acidoza metabolică și utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiu (de exemplu spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid), suplimente de potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu, reprezintă factori de risc pentru apariția hiperpotasemiei. De asemenea, risc crescut prezintă și pacienții care utilizează alte medicamente asociate cu creșterea potasemiei (de exemplu, heparină). Utilizarea suplimentelor de potasiu, diureticelor care economisesc potasiu sau a substituenților de sare care conțin potasiu poate determina, în special la pacienții cu disfuncție renală, creșteri semnificative ale potasemiei. Hiperpotasemia poate determina tulburări de ritm grave, uneori cu evoluție letală. Dacă este necesară administrarea enalaprilului concomitent cu unul din medicamentele menționate anterior, se recomandă precauție și monitorizarea regulată a concentrației plasmatică a potasiului.

Litiu

În general, nu se recomandă utilizarea concomitentă a litiului și enalaprilului (vezi pct. 4.5).

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.

Lactoză

ENALAPRIL LAROPHARM conține lactoză. Ca urmare, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Administrarea la copii și adolescenți

Studiile referitoare la eficacitatea și siguranța administrării ENALAPRIL LAROPHARM la copii cu vârsta peste 6 ani și adolescenți cu hipertensiune arterială au furnizat date limitate. Nu există date referitoare la administrarea în alte indicații decât hipertensiunea arterială. Datele de farmacocinetică sunt limitate la copii cu vârsta peste 2 luni. (vezi pct. 4.2, 5.1 și 5.2). Nu se recomandă administrarea ENALAPRIL LAROPHARM la copii și adolescenți în alte indicații decât hipertensiunea arterială.

Deoarece nu există date disponibile, ENALAPRIL LAROPHARM nu se administrează la nou-născuți sau la copii care au rata filtrării glomerule $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, (vezi pct. 4.2).

Sarcina

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

Diferențe de rasă

Similar altor inhibitori ai ECA, Enalapril 5 mg pare a fi mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la rasa neagră, comparativ cu alte rase, probabil datorită prevalenței crescute a hipotensiunii la populația hipertensivă aparținând rasei negre.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Diuretice care economisesc potasiu sau suplimente de potasiu

Inhibitorii ECA scad pierderea de potasiu determinată de utilizarea unui diuretic. Diureticele care economisesc potasiul (de exemplu spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid), suplimentele care conțin potasiu sau substituenții de sare care conțin potasiu pot determina creșteri semnificative ale potasemiei. Dacă este indicat tratamentul concomitent cu diuretice care economisesc potasiul, datorită hipotensiunii dovedite, administrarea se face cu prudență și trebuie monitorizată frecvent potasemia (vezi pct. 4.4).

Diuretice (diuretice tiazidice sau de ansă)

Utilizarea anterioară de doze mari de diuretice poate determina depleție volemică și risc de apariție a hipotensiunii arteriale la inițierea tratamentului cu enalapril (vezi pct. 4.4). Simptomele consecutive hipotensiunii arteriale pot fi diminuate prin întreruperea tratamentului cu diuretic, prin creșterea aportului hidric sau de sare, sau prin inițierea tratamentului cu doză mică de enalapril.

Alte antihipertensive

Utilizarea concomitentă a acestor medicamente poate crește efectele hipotensive ale enalaprilului. Administrarea concomitentă a enalaprilului cu blocante adrenergice trebuie făcută sub supraveghere atentă. Administrarea concomitentă cu propanololul poate scădea biodisponibilitatea enalaprilului, dar acest lucru pare să nu aibă relevanță clinică. Utilizarea concomitentă cu nitroglicerina și alți nitrați sau alte vasodilatatoare poate reduce și mai mult tensiunea arterială.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-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

În timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA cu litiu s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatiche ale litiului și efecte toxice consecutive. Utilizarea concomitentă a diureticelor tiaزيدice poate crește suplimentar concentrațiile plasmatiche ale litiului și, consecutiv, riscul apariției efectelor toxice determinate de administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a litiului. Nu se recomandă utilizarea enalaprilului în asociere cu litiu, decât dacă este necesar. În acest caz, trebuie monitorizată concentrația plasmatică a litiului (vezi pct. 4.4).

Antidepresive triciclice/antipsihotice/anestezice/narcotice

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

Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)

Administrarea repetată a AINS poate diminua efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA.

AINS (inclusiv inhibitorii COX-2 selectivi) și inhibitorii ECA exercită un efect aditiv asupra creșterii potasemiei și pot determina deteriorarea funcției renale. Aceste efecte sunt, de obicei, reversibile. Rar, poate să apară insuficiență renală acută, în special la pacienții cu afectare a funcției renale, cum sunt vârstnicii și pacienții dehidratați, inclusiv cei care utilizează tratament diuretic.

Săruri de aur

La pacienții tratați concomitent cu inhibitori ai ECA, inclusiv enalapril și săruri de aur cu administrare injectabilă (aurotiomalat de sodiu), au fost raportate, rar, reacții vasomotorii nitritoide (simptomele incluzând eritem facial, greață, vărsături și hipotensiune arterială).

Simpatomimetice

Simpatomimeticele pot diminua efectele antihipertensive ale inhibitorilor ECA.

Medicamente antidiabetice

Studii epidemiologice sugerează că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a medicamentelor antidiabetice (insulină, antidiabetice orale) pot determina creșterea efectului hipoglicemiant cu risc de producere a hipoglicemiei. Acest efect pare a fi prezent cu probabilitate mai mare în timpul primelor săptămâni de tratament asociat, la pacienții cu funcția renală afectată.

Alcool etilic

Alcoolul etilic crește efectul hipotensiv al inhibitorilor ECA.

Acid acetilsalicilic, trombolitice și beta-blocante

Enalaprilul poate fi administrat în siguranță concomitent cu acidul acetilsalicilic (în doze utilizate în cardiologie), trombolitice și beta-blocante.

Narcotice, antipsihotice

Poate să apară hipotensiune ortostatică în timpul utilizării inhibitorilor ECA.

Alopurinol, citostatice sau agenți imunosupresivi, corticosteroizi sistemici sau procainamidă

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA poate conduce la risc crescut de leucopenie.

Antiacide

Pot descrește biodisponibilitatea inhibitorilor ECA.

Ciclosporina

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu ciclosporină crește riscul de hiperpotasemie.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

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

Se cunoaște faptul că tratamentul cu IECA în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină are efecte fetotoxice la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, întârziere în osificarea craniului) și induce toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) (vezi pct. 5.3). Dacă expunerea la IECA a avut loc în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă monitorizarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Nou născuții și sugarii ale căror mame au utilizat IECA trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi de asemenea pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea:

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

În cazul sugarilor mai mari, utilizarea ENALAPRIL LAROPHARM 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

La conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor trebuie avută în vedere posibilitatea apariției ocazionale a vertijului și oboselii.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $<1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $<1/1000$), 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 gravității.

Tulburări hematologice și limfatice:

mai puțin frecvente: anemie (incluzând anemie aplastică și hemolitică)
rare: neutropenie, scădere a concentrației plasmatică de hemoglobină, scădere a hematocritului, trombocitopenie, agranulocitoză, supresie medulară, pancitopenie, limfadenopatie, boli autoimune

Tulburări metabolice și de nutriție:

mai puțin frecvente: hipoglicemie (vezi pct. 4.4, "Atenționări speciale și precauții speciale pentru utilizare"- Pacienți cu diabet zaharat)

Tulburări ale sistemului nervos și tulburări psihice:

frecvente: cefalee, depresie
mai puțin frecvente: confuzie, somnolență, insomnie, nervozitate, parestezii, vertij
rare: vise anormale, tulburări ale somnului

Tulburări oculare:

foarte frecvente: vedere încețoșată

Tulburări cardiace și vasculare:

foarte frecvente: amețeli
frecvente: hipotensiune arterială (incluzând hipotensiune arterială ortostatică), sincopă, dureri toracice, tulburări de ritm, angină pectorală, tahicardie
mai puțin frecvente: hipotensiune arterială ortostatică, palpitații, infarct miocardic sau accident vascular cerebral posibil secundar hipotensiunii arteriale marcate la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4),
rare: fenomen Raynaud

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

foarte frecvente: tuse
frecvente: dispnee
mai puțin frecvente: rinoree, dureri faringiene și răgușeală, bronhospasm/astm bronșic
rare: infiltrate pulmonare, rinită, alveolită alergică/pneumonie eozinofilică

Tulburări gastro-intestinale:

foarte frecvente: greață
frecvente: diaree, dureri abdominale, modificări ale percepției gustului
mai puțin frecvente: ileus, pancreatită, vărsături, dispepsie, constipație, anorexie, iritație gastrică, xerostomie, ulcer peptic
rare: stomatită/ulcerații aftoase, glosită
foarte rare: angioedem intestinal

Tulburări hepato-biliare:

rare: insuficiență hepatică, hepatită fie hepatocelulară, fie colestatică, care poate evolua cu necroză hepatică, coleastăz (inclusiv icter)

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

frecvente: erupții cutanate tranzitorii, hipersensibilitate/angioedem: au fost raportate cazuri de angioedem al feței, extremităților, buzelor, limbii, glotei și/sau laringelui (vezi pct. 4.4)
mai puțin frecvente: diaforeză, prurit, urticarie, alopecie
rare: eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, dermatită exfoliativă, necroliză epidermică toxică, pemfigus, eritrodermie.

S-a raportat un complex de simptome care poate include câteva sau toate reacțiile adverse următoare: febră, serozită, vasculită, mialgii/miozită, artralgi/artrită, prezența anticorpilor antinucleari, VSH crescut, eozinofilie și leucocitoză. Pot să apară erupții cutanate tranzitorii, fotosensibilitate sau alte manifestări dermatologice.

Tulburări renale și ale căilor urinare:

mai puțin frecvente: afectare a funcției renale, insuficiență renală, proteinurie
rare: oligurie

Tulburări ale aparatului genital și sânului:

mai puțin frecvente: impotență
rare: ginecomastie

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:

foarte frecvente: astenie

frecvente: fatigabilitate
mai puțin frecvente: crampe musculare, eritem facial, tinitus, stare generală de rău, febră

Investigații diagnostice:

frecvente: hiperpotasemie, creștere a concentrației plasmatice a creatininei
mai puțin frecvente: creștere a uremiei, hiponatremie
rare: creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice, creștere a bilirubinemiei

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România.

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Datele referitoare la supradozajul la om sunt limitate. Până în prezent, cele mai importante simptome raportate în caz de supradozaj sunt hipotensiune arterială marcată, care apare la aproximativ 6 ore de la administrarea comprimatelor, determinată de blocarea sistemului renină-angiotensină și stare de stupeoare. Simptomele asociate supradozajului cu inhibitori ai ECA pot include șoc, dezechilibru electrolitic, insuficiență renală, hiperventilație, tahicardie, palpitații, bradicardie, amețeli, anxietate și tuse. După administrarea a 300 mg și respectiv 440 mg enalapril s-au înregistrat concentrații plasmatice ale enalaprilatului de 100 și respectiv de 200 ori mai mari decât cele observate după administrarea dozelor terapeutice.

Tratamentul recomandat în caz de supradozaj constă în perfuzie intravenoasă cu soluție salină izotonă. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în decubit dorsal cu picioarele ridicate. Dacă este cazul, poate fi luată în considerare și administrarea în perfuzie intravenoasă de angiotensină II și/sau catecolamine. Dacă ingestia este recentă, trebuie instituite măsuri de eliminare a maleatului de enalapril (cum sunt provocarea vărsăturilor, lavaj gastric, administrarea de substanțe absorbante și sulfat de sodiu). Enalaprilatul poate fi eliminat din circulație prin hemodializă (vezi pct. 4.4, "Atenționări speciale și precauții speciale pentru utilizare"-Pacienți hemodializați). În caz de bradicardie rezistentă la tratamentul medicamentos, se recomandă implantarea de pacemaker. Trebuie monitorizate în permanență semnele vitale, concentrația de electroliți plasmatici și concentrațiile plasmatice de creatinină.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

ENALAPRIL LAROPHARM (maleat de enalapril) este sarea maleată a enalaprilului, un derivat a 2 aminoacizi, L-alanina și L-prolina. Enzima de conversie a angiotensinei (ECA) este o peptidil-dipeptidază care catalizează transformarea angiotensinei I în angiotensină II, substanță cu proprietăți vasopresoare. După absorbție, enalaprilul este hidrolizat în enalaprilat, care inhibă ECA. Inhibarea ECA determină scăderea concentrației plasmatice a angiotensinei II și creșterea consecutivă a activității reninei plasmatice (ca urmare a anulării mecanismului feed-back negativ de eliberare a reninei) și scăderea secreției de aldosteron.

ECA este identică cu kininaza II. Astfel, enalaprilul poate să blocheze și degradarea bradikininei, un vasodilatator puternic de natură peptidică. Totuși, rolul acestei observații în cadrul efectelor terapeutice ale enalaprilului rămâne să fie studiat.

Deși se consideră că mecanismul prin care enalaprilul scade tensiunea arterială este, în principal, supresia sistemului renină-angiotensină-aldosteron, enalaprilul prezintă efect antihipertensiv chiar și la pacienții cu hipertensiune arterială cu valori mici ale concentrației plasmatice a reninei.

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

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

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

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Enalaprilul administrat oral este absorbit rapid, concentrațiile plasmatice maxime de enalapril fiind atinse după o oră. Pe baza cantității regăsite în urină, absorbția enalaprilului administrat oral este de aproximativ 60%. Absorbția enalaprilului după administrare orală nu este influențată de prezența alimentelor în tractul gastro-intestinal.

După absorbție, enalaprilul este hidrolizat rapid și în proporție mare la enalaprilat, un inhibitor puternic al enzimei de conversie a angiotensinei. Concentrațiile plasmatice maxime de enalaprilat sunt atinse la aproximativ 4 ore după administrarea dozei. Timpul de înjumătățire plasmatică prin acumularea de enalaprilat, consecutiv administrării pe cale orală de doze multiple de enalapril este de 11 ore. La subiecții cu funcție renală normală, concentrațiile plasmatice de enalaprilat la starea de echilibru au fost atinse după 4 zile de tratament.

Distribuire

Indiferent de doza administrată, legarea enalaprilatului de proteinele plasmatice este de maxim 60%.

Metabolizare

Cu excepția conversiei la enalaprilat, nu există dovezi sugestive referitoare la metabolizarea semnificativă a enalaprilului.

Eliminare

Excreția enalaprilului se realizează predominant renal, sub formă nemodificată (aproximativ 20%) și sub formă de enalaprilat, reprezentând aproximativ 40% din doza administrată.

Insuficiență renală

Expunerea la enalapril și enalaprilat este crescută la pacienții cu insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul plasmatic al creatininei 40-60 ml/min) cărora li s-a administrat zilnic o doză de 5 mg enalapril, aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a enalaprilatului la starea de echilibru a fost de aproximativ 2 ori mai mare decât la pacienții cu funcție renală normală.

În caz de insuficiență renală severă (clearance-ul plasmatic al creatininei ≤ 30 ml/min), ASC este de aproximativ 8 ori mai mare. La acești pacienți, timpul de înjumătățire plasmatică a enalaprilatului după administrarea de doze repetate de maleat de enalapril este prelungit, iar timpul până la atingerea stării de echilibru este prelungit (vezi pct. 4.2, „Doze și mod de administrare”). Enalaprilatul poate fi îndepărtat din circulația sanguină prin hemodializă. Clearance-ul prin dializă este de 62 ml/min.

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 careia i s-a administrat o doză orală zilnică de 10 mg enalapril timp de 11 luni s-a determinat în lapte o concentrație maximă de enalapril de 2 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, respective, 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 non-clinice nu au evidențiat un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice referitoare la evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen.

Studiile referitoare la toxicitatea asupra funcției de reproducere au arătat că enalaprilul nu are niciun efect asupra potențialului fertil și ratei de reproducere la șobolan și nu are efecte teratogene. Într-un studiu în care s-a administrat enalapril la femelele de șobolan înainte de împerechere și pe perioada gestației, a crescut rata mortalității puilor în timpul alăptării. S-a demonstrat că medicamentul traversează bariera feto-placentară și se excretă în lapte. Atunci când au fost administrați în al doilea sau al treilea trimestru de sarcină, s-a demonstrat că inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei induc fetotoxicitate (determinând afectarea și/sau moartea fetoșilor).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hidrogenocarbonat de sodiu
Lactoză monohidrat
Amidon de porumb

Talc
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

ENALAPRIL LAROPHARM 5 mg comprimate
Cutie cu un blister din PVC-PVDC/Al cu 20 comprimate

ENALAPRIL LAROPHARM 10 mg comprimate
Cutie cu 2 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 10 comprimate

ENALAPRIL LAROPHARM 20 mg comprimate
Cutie cu 2 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 10 comprimate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

SC LAROPHARM SRL
Șoseaua Alexandriei nr.145 A, oraș Bragadiru, județul Ilfov, 077025, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12636/2019/01
12637/2019/01
12638/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2005
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2019

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