

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

NOTA:

ESTE RCM FOI O ANEXADO Á DECISÃO DA COMISSÃO, RELATIVA Á SUBMISSÃO PARA ARBITRAGEM; O TEXTO VÁLIDO NA ALTURA.

O TEXTO NÃO É REVISTO OU ACTUALIZADO PELA EMEA E POR ISSO NÃO REPRESENTA NECESSARIAMENTE O TEXTO ACTUAL.

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

< Renitec e denominações associadas (ver Anexo I)>, <dosagem>, comprimidos.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém <dosagem> mg de maleato de enalapril.
[A ser implementado localmente]

Excipientes, ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

- Tratamento da Hipertensão
- Tratamento da Insuficiência Cardíaca Sintomática
- Prevenção da Insuficiência Cardíaca Sintomática em doentes com Disfunção do Ventrículo Esquerdo Assintomática (fracção de ejeção $\leq 35\%$)

(Ver secção 5.1 Propriedades farmacodinâmicas.)

4.2 Posologia e modo de administração

A absorção dos Comprimidos de RENITEC não é afectada pelos alimentos.

A dose deve ser individualizada de acordo com o perfil do doente (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização) e a resposta da pressão arterial.

Hipertensão

A dose inicial é de 5 a um máximo de 20 mg consoante o grau de hipertensão e o estado do doente (ver a seguir). RENITEC é administrado uma vez ao dia. Na hipertensão ligeira a dose inicial recomendada é de 5 a 10 mg. Após a dose inicial, os doentes com um sistema renina-angiotensina-aldosterona fortemente activado (por exemplo, hipertensão renovascular, depleção de volume e/ou de sal, descompensação cardíaca, ou hipertensão grave) podem apresentar uma diminuição excessiva da pressão arterial. Nestes doentes é recomendada uma dose inicial igual ou inferior a 5 mg e o início do tratamento deve ocorrer sob supervisão médica.

Um tratamento anterior com uma dose elevada de diuréticos pode provocar uma depleção de volume e um risco de hipotensão ao iniciar a terapêutica com enalapril. Nestes doentes é recomendada uma dose inicial igual ou inferior a 5 mg. Se possível, a terapêutica diurética deve ser suspensa 2 a 3 dias antes de iniciar o tratamento com RENITEC. A função renal e o potássio sérico devem ser monitorizados.

A dose de manutenção usual é de 20 mg diários. A dose de manutenção máxima é de 40 mg por dia.

Insuficiência Cardíaca/Disfunção do Ventrículo Esquerdo Assintomática

O RENITEC é utilizado adicionalmente aos diuréticos e, quando apropriado, com digitálicos ou bloqueadores beta no tratamento da insuficiência cardíaca sintomática. A dose inicial de RENITEC em doentes com insuficiência cardíaca sintomática ou disfunção do ventrículo esquerdo assintomática é de 2,5 mg e deve ser administrada sob supervisão médica apertada para determinar o efeito inicial na pressão arterial. Na ausência de, ou após a resolução eficaz de, hipotensão sintomática após o início do tratamento da insuficiência cardíaca com RENITEC, a dose deverá ser aumentada gradualmente até à dose habitual de manutenção de 20 mg, administrada numa única dose ou em duas doses, consoante for tolerado pelo doente. Recomenda-se que esta titulação da dose seja efectuada durante um período de 2 a 4 semanas. A dose máxima é de 40 mg por dia administrados em duas doses.

Titulação da Dose de RENITEC Sugerida em Doentes com Insuficiência Cardíaca/ Disfunção do Ventrículo Esquerdo Assintomática

| Semana | Dose mg/dia |
|-----------------|---|
| 1ª Semana | 1º ao 3º dia: 2,5 mg/dia* em dose única 4º ao 7º dia: 5 mg/dia em duas doses |
| 2ª Semana | 10 mg/dia em dose única ou em duas doses |
| 3ª e 4ª Semanas | 20 mg/dia em dose única ou em duas doses |

* Devem ter-se precauções especiais em doentes com insuficiência renal ou a tomar diuréticos (Ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

A pressão arterial e a função renal devem ser cuidadosamente monitorizadas antes e no decurso do tratamento com RENITEC (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização), porque têm sido relatadas hipotensão e (mais raramente) insuficiência renal associada. Em doentes tratados com diuréticos, a dose deve ser reduzida, se possível, antes de se iniciar o tratamento com RENITEC. O aparecimento de hipotensão após a dose inicial de RENITEC não implica que a hipotensão ressurgirá durante o tratamento crónico com RENITEC e não exclui o uso continuado do fármaco. O potássio sérico e a função renal também deverão ser monitorizados.

Posologia na Insuficiência Renal

Geralmente, os intervalos entre as administrações de enalapril deverão ser prolongados e/ou a posologia reduzida.

| | Depuração da Creatinina (Clcr) ml/min | Dose Inicial (mg/dia) |
|--|---------------------------------------|--------------------------------|
| | 30 < Clcr < 80 ml/min | 5 - 10 mg |
| | 10 < Clcr ≤ 30 ml/min | 2,5 mg |
| | Clcr ≤ 10 ml/min | 2,5 - mg nos dias de diálise** |

* Ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização - Doentes em Hemodiálise

** O enalaprilato é dialisável. A dose nos dias em que não faça diálise deverá ser ajustada de acordo com a resposta da pressão arterial.

Uso em idosos

A dose será definida de acordo com a função renal do doente idoso (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização, Insuficiência Renal).

Uso Pediátrico

A experiência de utilização de RENITEC em estudos clínicos com doentes pediátricos hipertensos é limitada (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização, 5.1 Propriedades farmacodinâmicas e 5.2 Propriedades farmacocinéticas).

Para os doentes que possam engolir os comprimidos, a dose deverá ser individualizada de acordo com o perfil do doente e a resposta da pressão arterial. A dose inicial recomendada é de 2,5 mg em doentes com peso de 20 a <50 kg e de 5 mg em doentes com peso ≥ 50 kg. RENITEC é administrado uma vez por dia. A posologia deverá ser ajustada de acordo com as necessidades do doente até um máximo de 20 mg por dia em doentes com peso de 20 a <50 kg e 40 mg em doentes com peso ≥ 50 kg (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

Devido a não existirem dados disponíveis, o RENITEC não é recomendado em recém-nascidos e em doentes pediátricos com taxa de filtração glomerular < 30 ml/min/1,73 m².

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade ao enalapril, a qualquer dos excipientes ou a qualquer outro inibidor ECA
- História de angioedema associado com tratamento prévio com inibidor ECA
- Angioedema hereditário ou idiopático
- Segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver 4.6 Gravidez e aleitamento).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipotensão Sintomática

Só raramente é registada hipotensão sintomática em doentes com hipertensão não complicada. Em doentes hipertensos a tomar RENITEC, é mais provável a ocorrência de hipotensão sintomática em doentes hipovolémicos, por exemplo em resultado de tratamento com diuréticos, restrição dietética de sal, diálise, diarreia ou vômitos (ver 4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção e 4.8 Efeitos indesejáveis). Em doentes com insuficiência cardíaca, associada ou não a insuficiência renal, foi observada hipotensão sintomática. Esta é mais susceptível de ocorrer em doentes com graus mais graves de insuficiência cardíaca, que obrigue ao emprego de doses elevadas de diuréticos da ansa, ou que apresentem hiponatremia ou insuficiência renal. Nestes doentes, o tratamento deverá ser iniciado sob vigilância médica e os doentes seguidos de perto sempre que a posologia de RENITEC e/ou do diurético seja ajustada. Devem ter-se iguais precauções com doentes com isquémia cardíaca ou doença cerebrovascular, nos quais uma descida excessiva da pressão arterial poderia resultar num enfarte do miocárdio ou num acidente vascular cerebral.

Se ocorrer hipotensão, o doente deve ser colocado em decúbito e, se necessário, deve receber uma perfusão intravenosa de soro fisiológico. Uma resposta hipotensiva transitória não constitui contra-indicação para administração de novas doses, em geral sem problemas uma vez obtida a subida da pressão arterial, com a expansão de volume.

Em alguns doentes com insuficiência cardíaca que tenham pressão arterial normal ou baixa, pode ocorrer uma descida adicional da pressão arterial, com RENITEC. Este efeito é esperado e não constitui razão para suspender o tratamento. Se a hipotensão se tornar sintomática pode ser necessária uma redução da dose e/ou a suspensão do diurético e/ou de RENITEC.

Estenose da Válvula Aórtica ou Mitral/Cardiomiopatia Hipertrófica

Tal como com todos os vasodilatadores, os inibidores ECA devem ser administrados com precaução em doentes com obstrução na válvula ventricular esquerda e no volume de ejeção do tracto e evitados em casos de choque cardiogénico e obstrução hemodinamicamente significativa.

Insuficiência Renal

Em casos de insuficiência renal (depuração da creatinina < 80 ml/min) a posologia inicial de enalapril

deverá ser ajustada de acordo com a depuração da creatinina do doente (ver 4.2 Posologia e modo de administração) e em seguida em função da resposta do doente ao tratamento. A monitorização de rotina do potássio e da creatinina faz parte da prática clínica normal para estes doentes.

Foi registada insuficiência renal em associação com o enalapril, principalmente em doentes com insuficiência cardíaca grave ou doença renal subjacente, incluindo estenose arterial renal. A insuficiência renal quando associada ao tratamento com enalapril é normalmente reversível, se for identificada rapidamente e tratada apropriadamente.

Alguns doentes hipertensos, sem aparente doença renal pré-existente, apresentaram aumentos de creatinina e urémia quando o enalapril foi administrado simultaneamente com um diurético. Pode ser necessária uma diminuição posológica do enalapril e/ou suspensão do diurético. Esta situação pode indicar a possibilidade de estenose arterial renal subjacente (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização, Hipertensão renovascular).

Hipertensão renovascular

Existe um risco aumentado de hipotensão e insuficiência renal em doentes com estenose arterial renal bilateral ou estenose da artéria de um único rim funcional tratados com inibidores ECA. Pode ocorrer perda da função renal com apenas ligeiras alterações da creatinina sérica. A terapêutica deve ser iniciada sob supervisão médica estreita, com doses baixas, titulação cautelosa e monitorização da função renal nestes doentes.

Transplante renal

Não existe experiência relativa à administração de RENITEC em doentes com transplante renal recente. Não é, por isso, recomendado o tratamento com RENITEC.

Insuficiência hepática

Os inibidores da ECA têm sido raramente associados com uma síndrome que se inicia com icterícia colestática e prossegue para necrose hepática fulminante e (por vezes) morte. Desconhece-se o mecanismo desta síndrome. Os doentes a receber inibidores ECA que apresentem icterícia ou aumentos acentuados das enzimas hepáticas devem suspender o inibidor ECA e receber acompanhamento médico apropriado.

Neutropénia/Agranulocitose

Foram registadas neutropénia/agranulocitose, trombocitopénia, e anemia em doentes a receber inibidores ECA. A neutropénia ocorre raramente em doentes com uma função renal normal e sem outras complicações. O enalapril deve ser utilizado com extrema precaução em doentes com doença vascular colagénica, terapêutica imunossupressora, tratamento com alopurinol ou procaína, ou uma associação destas complicações, especialmente se houver uma insuficiência da função renal pré-existente. Alguns destes doentes desenvolveram infeções graves, as quais, em alguns casos, não responderam a terapêutica antibiótica intensiva. Se o enalapril for utilizado nestes doentes, é aconselhável uma monitorização periódica do número dos glóbulos brancos e os doentes deve ser instruídos a relatar qualquer sinal de infeção.

Hipersensibilidade/Edema angioneurótico

Tem sido relatado edema angioneurótico da face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe em doentes sob tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina, entre eles RENITEC. Esta situação pode ocorrer em qualquer altura, durante o tratamento. Em tais casos, RENITEC deverá ser imediatamente suspenso e deve ser instituída uma monitorização adequada para garantir a resolução completa dos sintomas antes de conceder alta ao doente. Nos casos em que este se limitou à face e lábios, a situação geralmente resolveu-se sem tratamento, embora os anti-histamínicos tenham sido úteis para melhoria sintomática.

O edema angioneurótico associado com edema da laringe pode ser fatal. Sempre que haja envolvimento da língua, glote ou laringe, susceptíveis de provocar obstrução respiratória, deverá instituir-se de imediato uma terapêutica adequada que pode incluir a administração, por via sub-cutânea, de uma solução de adrenalina a 1:1000 (0,3 ml a 0,5 ml) e/ou medidas que assegurem a adequada ventilação.

Verificou-se que os doentes de raça negra a tomar inibidores ECA tiveram uma incidência superior de angioedema, em comparação com os doentes que não pertencem à raça negra.

Doentes com história de angioedema não relacionado com a administração de inibidores ECA podem correr maior risco de angioedema quando utilizam um inibidor ECA (ver também Contra-indicações).

Reacções do Tipo Anafilático durante a Dessensibilização por Hymenoptera

Raramente, doentes que faziam tratamento com inibidores ECA durante a dessensibilização com veneno de hymenoptera tiveram reacções do tipo anafilático que envolveram risco de vida. Estas reacções foram evitadas através da interrupção temporária do tratamento com os inibidores ECA antes de cada dessensibilização.

Reacções do Tipo Anafilático durante Aferese das LDL

Raramente, doentes que faziam tratamento com inibidores ECA durante aferese das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) com sulfato de dextrano, tiveram reacções do tipo anafilático que envolveram risco de vida. Estas reacções foram evitadas através da interrupção temporária do tratamento com os inibidores ECA antes de cada aferese.

Doentes em Hemodiálise

Em doentes dializados com membranas de fluxo elevado (ex., AN 69®) e tratados concomitantemente com um inibidor ECA têm sido relatadas reacções de tipo anafilático. Nestes doentes deve avaliar-se a necessidade de utilização de outro tipo de membrana de diálise ou outra classe de agente antihipertensor.

Doentes diabéticos

O controlo da glicémia deve ser rigorosamente monitorizado durante o primeiro mês de tratamento com um inibidor da ECA, em doentes diabéticos tratados com fármacos antidiabéticos orais ou insulina. (ver 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção, Antidiabéticos.)

Tosse

Foi descrita tosse com o uso de inibidores ECA. Caracteristicamente, a tosse não é produtiva, é persistente e desaparece depois da suspensão da terapêutica. A tosse induzida por inibidores ECA deve ser considerada como parte do diagnóstico diferencial da tosse.

Cirurgia/Anestesia

Em doentes submetidos a grande cirurgia, ou durante a anestesia com agentes que produzam hipotensão, o enalapril bloqueia a formação de angiotensina II, secundária à libertação compensatória de renina. Se ocorrer hipotensão, e for considerada devida a este mecanismo, poderá ser corrigida por expansão de volume.

Hipercaliémia

Foram observados aumentos no potássio sérico em doentes tratados com inibidores ECA, incluindo o enalapril. Os doentes em risco de desenvolver hipercaliémia incluem os que apresentam insuficiência renal, diabetes mellitus, ou aqueles que utilizam concomitantemente diuréticos poupadores de potássio, suplementos potássicos ou substitutos do sal contendo potássio; ou os doentes a tomar outros fármacos associados com aumentos do potássio sérico (por exemplo, heparina). Recomenda-se uma monitorização regular do potássio sérico se a utilização concomitante dos fármacos acima mencionados for considerada apropriada.

Lítio

Não é geralmente recomendada a associação de lítio e de enalapril (ver 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação).

Lactose

RENITEC contém menos de 200 mg de lactose por comprimido.

Uso Pediático

A experiência relativa à segurança e eficácia em crianças hipertensas com idade >6 anos é limitada, e não existe experiência noutras indicações. Estão disponíveis dados farmacocinéticos limitados em crianças a partir dos 2 meses de idade. (Ver também 4.2 Posologia e modo de administração, 5.1 Propriedades farmacodinâmicas, e 5.2 Propriedades farmacocinéticas). RENITEC não é recomendado em crianças para outra indicação que não seja a hipertensão.

RENITEC não é recomendado em recém-nascidos e em doentes pediátricos com taxa de filtração glomerular < 30 ml/min/1,73 m², uma vez que não há dados disponíveis. (Ver 4.2 Posologia e modo de administração).

Gravidez e aleitamento

O enalapril não deverá ser utilizado durante o primeiro trimestre de gravidez. RENITEC está contraindicado no segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver 4.3 Contra-indicações). O tratamento com enalapril deve ser suspenso o mais rapidamente possível, quando é detectada a gravidez (ver 4.6 Gravidez e aleitamento).

Não é recomendada a utilização de enalapril durante o aleitamento.

Diferenças étnicas

Tal como acontece com os outros inibidores da enzima de conversão da angiotensina, o enalapril é aparentemente menos eficaz na diminuição da pressão arterial em doentes negros do que em doentes não negros, possivelmente devido a uma maior prevalência de renina baixa na população negra hipertensa.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Diuréticos poupadores de potássio ou suplementos de potássio

Os inibidores ECA atenuam a perda de potássio induzida por diuréticos. Diuréticos poupadores de potássio (por exemplo espironolactona, triamterene ou amilorida), suplementos de potássio, ou substitutos do sal contendo potássio podem levar a aumentos significativos no potássio sérico. Devido a hipercaliémia demonstrada, se for indicada a sua utilização concomitante devem ser utilizados com precaução e com monitorização frequente do potássio sérico (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

Diuréticos (tiazídicos ou diuréticos da ansa)

Tratamento prévio com doses elevadas de diuréticos pode causar depleção de volume e risco de hipotensão quando se inicia a terapêutica com enalapril (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização). Os efeitos hipotensores podem ser reduzidos pela suspensão do diurético, pelo aumento do volume ou ingestão de sal ou pela iniciação de uma terapêutica com uma dose baixa de enalapril.

Outros fármacos anti-hipertensores

A utilização concomitante deste fármacos pode aumentar os efeitos hipotensores do enalapril. A utilização concomitante com a nitroglicerina e outros nitratos, ou outros vasodilatadores, pode provocar uma redução adicional da pressão arterial.

Lítio

Foram registados aumentos reversíveis nas concentrações séricas de lítio e toxicidade durante a administração concomitante de lítio e inibidores ECA. A utilização concomitante de diuréticos

tiazídicos com os inibidores ECA pode levar a aumento adicional dos valores de lítio e potenciar o risco de toxicidade do lítio. Não é recomendada a utilização de enalapril com lítio, mas se a sua associação for considerada necessária, deve realizar-se uma monitorização cuidadosa dos valores séricos de lítio. (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

Antidepressivos tricíclicos/Antipsicóticos/ Anestésicos/Narcóticos

A utilização concomitante de alguns medicamentos anestésicos, antidepressivos tricíclicos e psicóticos com os inibidores ECA pode provocar uma redução adicional da pressão arterial (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

Medicamentos Anti-Inflamatórios Não-Esteróides (AINE's)

A administração crónica de AINE's pode reduzir o efeito anti-hipertensor de um inibidor ECA.

Os AINE's e os inibidores ECA exercem um efeito aditivo no aumento do potássio sérico e podem provocar uma deterioração da função renal. Normalmente estes efeitos são reversíveis. Pode ocorrer raramente insuficiência renal aguda, especialmente em doentes com a função renal deteriorada tais como os doentes idosos ou desidratados.

Simpaticomiméticos

Os simpaticomiméticos podem reduzir o efeito anti-hipertensor dos inibidores ECA.

Antidiabéticos

Estudos epidemiológicos sugerem que a administração concomitante de inibidores ECA e medicamentos antidiabéticos (insulinas, fármacos antidiabéticos orais) podem potenciar o efeito de diminuição da glicémia com risco de hipoglicémia. Este fenómeno é mais provável que ocorra durante as primeiras semanas de tratamento combinado e em doentes com insuficiência renal.

Álcool

O álcool potencia o efeito hipotensor dos inibidores ECA.

Ácido acetilsalicílico, trombolíticos e bloqueadores beta.

O enalapril pode ser administrado de forma segura concomitantemente com o ácido acetilsalicílico (em doses cardiológicas), trombolíticos e bloqueadores beta.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

O enalapril não deve ser utilizado durante o primeiro trimestre da gravidez. Quando a gravidez é planeada ou confirmada deve ser iniciada a alteração para um tratamento alternativo, o mais breve possível. Não foram realizados estudos controlados com inibidores ECA em humanos, mas um número limitado de casos que sofreram exposição durante o primeiro trimestre não pareceram manifestar malformações consistentes com a fetotoxicidade humana descrita em seguida.

O enalapril é contra-indicado durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez.

Uma exposição prolongada ao enalapril durante o segundo e terceiros trimestres induz a fetotoxicidade humana (função renal diminuída, oligohidramnios, atraso na ossificação do crânio) e a toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliémia). (Ver também 5.3 Dados de segurança pré-clínica).

Recomendam-se exames de ultrasons à função renal e ao crânio se tiver ocorrido exposição ao enalapril a partir do segundo trimestre da gravidez.

Os recém-nascidos cujas mães tenham tomado RENITEC devem ser cuidadosamente observados relativamente a hipotensão, oligúria e hipercaliémia. O enalapril, que passa a placenta, foi removido da circulação do recém-nascido por diálise peritoneal com algum benefício clínico, e teoricamente, pode ser removido por transfusão de permuta.

Aleitamento

O enalapril e o enalaprilato são excretados no leite materno mas o seu efeito no lactente não foi determinado. Conseqüentemente, não é recomendada a utilização de enalapril no aleitamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Quando se conduz ou utilizam máquinas, deve ter-se em consideração que ocasionalmente podem ocorrer tonturas ou fadiga.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis registados para o enalapril incluem:

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Pouco frequentes: anemia (incluindo aplásica e hemolítica)

Raras: neutropénia, diminuição da hemoglobina, diminuição do hematócrito, trombocitopenia, agranulocitose, depressão medular, pancitopenia, linfadenopatia, doenças auto-imunes

Doenças do metabolismo e da nutrição:

Pouco frequentes: hipoglicémia (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização, Doentes diabéticos)

Doenças do sistema nervoso e do foro psiquiátrico:

Frequentes: cefaleia, depressão

Pouco frequentes: confusão, sonolência, insónia, nervosismo, parestesia, vertigens

Raras: sonhos anómalos, distúrbios do sono

Afecções oculares:

Muito frequentes: visão turva

Cardiopatias e vasculopatias:

Muito frequentes: tonturas

Frequentes: hipotensão (incluindo hipotensão ortostática), síncope, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral, possivelmente secundário a hipotensão excessiva em doentes de alto risco (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização), dor precordial, alterações do ritmo, angina de peito, taquicardia

Pouco frequentes: hipotensão ortostática, palpitações

Raras: doença de Raynaud

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

Muito frequentes: tosse

Frequentes: dispneia

Pouco frequentes: rinorreia, adinofagia e rouquidão, broncospasmo/asma

Raras: infiltrados pulmonares, rinite, alveolite alérgica/pneumonia eosinófila

Doenças gastrointestinais:

Muito frequentes: náuseas

Frequentes: diarreia, dor abdominal, alteração no paladar

Pouco frequentes: íleo, pancreatite, vômitos, dispepsia, obstipação, anorexia, irritação gástrica, xerostomia, úlcera péptica

Raras: estomatite/ úlcera aftosa, glossite

Afecções hepatobiliares:

Raras: insuficiência hepática, hepatite – hepatocelular ou colestática, hepatite incluindo necrose, colestase (incluindo icterícia)

Afecções dos tecidos cutâneos e sub-cutâneos:

Frequentes: exantema, hipersensibilidade/edema angioneurótico: foi registado edema angioneurótico da face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização)

Pouco frequentes: diaforese, prurido, urticária, alopecia

Raras: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, dermatite exfoliativa, necrólise epidérmica tóxica, pêfigo, eritrodermatite.

Foi descrita uma sintomatologia complexa que pode incluir alguns ou a totalidade dos seguintes sintomas: febre, serosite, vasculite, mialgia/miosite, artralgia/artrite, ANA positivo, elevações da VS, eosinofilia e leucocitose. Pode ocorrer exantema, fotossensibilidade ou outras manifestações dermatológicas.

Doenças renais e urinárias:

Pouco frequentes: disfunção renal, insuficiência renal, proteinúria

Raras: oligúria

Doenças dos órgãos genitais e da mama:

Pouco frequentes: impotência

Raras: ginecomastia

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Muito frequentes: astenia

Frequentes: fadiga

Pouco frequentes: câibras musculares, rubor, acufenos, mal estar, febre

Exames complementares de diagnóstico:

Frequentes: hipercaliémia, aumento da creatinina sérica

Pouco frequentes: aumento da urémia, hiponatrémia

Raras: aumento das enzimas hepáticas, aumento da bilirubina sérica

4.9 Sobredosagem

Existem dados limitados sobre a sobredosagem nos seres humanos. As características mais proeminentes de sobredosagem relatadas até agora, foram hipotensão acentuada com início cerca de seis horas após ingestão dos comprimidos, com bloqueio concomitante do sistema renina-angiotensina e letargia. Os sintomas associados à sobredosagem dos inibidores ECA podem incluir choque circulatório, distúrbios electrolíticos, insuficiência renal, hiperventilação, taquicardia, palpitações, bradicardia, tonturas, ansiedade e tosse. Registaram-se níveis séricos de enalaprilato 100 e 200 vezes maiores do que os usualmente verificados após doses terapêuticas, após ingestão de 300 mg e 440 mg de enalapril, respectivamente.

Recomenda-se como tratamento da sobredosagem uma perfusão intravenosa de soro fisiológico. Se ocorrer hipotensão, o doente deve ser colocado na posição de choque. Pode também ser considerado o tratamento com perfusão de angiotensina II e/ou catecolaminas intravenosas, se disponível. Se a ingestão tiver sido recente, tomar medidas com o objectivo de eliminar o maleito de enalapril (por exemplo, vômito, lavagem gástrica, administração de adsorventes, e sulfato de sódio). O enalaprilato pode ser removido da circulação geral através de hemodiálise. (ver 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização, Doentes em Hemodiálise). É indicado o tratamento com *pacemaker* para bradicardia resistente à terapêutica. Os sinais vitais, os electrolitos séricos e concentrações da creatinina devem ser continuamente monitorizados.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Inibidores da enzima de conversão da angiotensina, Código ATC: C09A A02

RENITEC (maleato de enalapril) é o sal maleato do enalapril, um derivado de dois aminoácidos, a L-alanina e a L-prolina. A enzima de conversão da angiotensina (ECA) é uma peptidildipeptidase que cataliza a conversão da angiotensina I na substância pressora angiotensina II. Após a absorção o enalapril é hidrolisado em enalaprilato, que inibe a ECA. A inibição da ECA resulta numa diminuição da angiotensina II plasmática, que conduz a um aumento da actividade da renina plasmática (devido à remoção do *feedback* negativo da libertação da renina), e a uma diminuição da secreção de aldosterona.

A ECA é idêntica à quinase II. Assim, RENITEC pode também bloquear a degradação da bradiquinina, um péptido vasodilatador potente. Contudo, continua por esclarecer, o papel que esta acção desempenha no efeito terapêutico de enalapril.

Embora se acredite que o mecanismo através do qual o enalapril baixa a pressão arterial esteja principalmente relacionado com a supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona, RENITEC é ainda anti-hipertensor mesmo em doentes hipertensos com renina baixa.

A administração de RENITEC a doentes com hipertensão resulta numa redução da pressão arterial tanto em decúbito como na posição vertical sem um aumento significativo do ritmo cardíaco.

Não é frequente a hipotensão postural sintomática. Nalguns doentes a redução da pressão arterial para níveis óptimos pode necessitar de várias semanas de terapêutica. A retirada abrupta de RENITEC não está associada a um rápido aumento da pressão arterial.

A inibição eficaz da actividade da ECA ocorre normalmente 2 a 4 horas após a administração oral de uma dose individual de enalapril. O início da actividade anti-hipertensora foi geralmente verificado ao fim de uma hora, atingindo o pico de redução da pressão arterial 4 a 6 horas após a administração. A duração do efeito está relacionada com a dose. Contudo, nas doses recomendadas, os efeitos anti-hipertensores e hemodinâmicos demonstraram manter-se pelo menos durante 24 horas.

Nos estudos hemodinâmicos em doentes com hipertensão essencial, verificou-se que a redução da pressão arterial era acompanhada por uma redução da resistência arterial periférica com um aumento do débito cardíaco e variação fraca ou inexistente da frequência cardíaca. Após a administração de RENITEC verificou-se um aumento do fluxo sanguíneo renal; a taxa de filtração glomerular permaneceu inalterada. Não houve evidência de uma retenção de sódio ou água. Contudo, em doentes com taxas de filtração glomerular baixas antes do tratamento, as taxas apresentaram-se habitualmente aumentadas.

Em estudos clínicos de curta duração em doentes diabéticos e não diabéticos com doença renal, foram verificadas diminuições na albuminúria, na excreção urinária de IgG e na proteinúria total, após a administração de enalapril.

Os efeitos redutores de RENITEC sobre a pressão arterial, quando administrado concomitantemente com diuréticos tiazídicos são pelo menos aditivos. RENITEC pode reduzir ou prevenir o desenvolvimento da hipocaliémia induzida pelas tiazidas.

Em doentes com insuficiência cardíaca medicados com digitálicos e diuréticos, o tratamento com RENITEC por via oral ou injectável foi associado a uma diminuição da resistência periférica e da pressão arterial. O débito cardíaco aumentou, embora a frequência cardíaca diminuisse (habitualmente elevada em doentes com insuficiência cardíaca). A pressão capilar pulmonar também foi reduzida. A tolerância ao exercício e a gravidade da insuficiência cardíaca, classificada segundo

os critérios da *New York Heart Association*, melhoraram. Estas acções mantiveram-se durante a terapêutica crónica.

Em doentes com insuficiência cardíaca ligeira a moderada, o enalapril retardou a dilatação/aumento cardíaco e insuficiência cardíaca progressivas, como foi evidenciado pela redução dos volumes diastólico ventricular esquerdo final e sistólico, tendo também melhorado a fracção de ejeção.

Um estudo multicêntrico, controlado com placebo, de distribuição aleatória, em dupla ocultação (Ramo de Prevenção SOLVD) estudou uma população com disfunção ventricular esquerda assintomática (LVEF<35 %). Os 4228 doentes foram distribuídos aleatoriamente para receber placebo (n=2117) ou enalapril (n=2111). No grupo placebo, 818 doentes apresentaram insuficiência cardíaca ou morreram (38,6 %) em comparação com 630 no grupo do enalapril (29,8 %) (redução do risco: 29 %; 95 % IC; 21-36 %; p<0,001). 518 doentes do grupo placebo (24,5 %) e 434 do grupo do enalapril (20,6 %) morreram ou foram hospitalizados devido a novos casos ou a agravamento da insuficiência cardíaca (redução do risco 20 %; 95 % IC; 9-30 %; p<0,001).

Um estudo multicêntrico, controlado com placebo, de distribuição aleatória, em dupla ocultação (Ramo Terapêutico SOLVD) estudou uma população com insuficiência cardíaca congestiva sintomática devida a disfunção sistólica (fracção de ejeção <35 %). Os 2569 doentes a receber tratamento convencional para a insuficiência cardíaca foram distribuídos aleatoriamente para receber placebo (n=1284) ou enalapril (n=1285). Registaram-se 510 mortes no grupo placebo (39,7 %) em comparação com 452 no grupo do enalapril (35,2 %) (redução do risco, 16 %; 95 % IC, 5-26 %; p=0,0036). Registaram-se 461 mortes cardiovasculares no grupo placebo em comparação com 399 no grupo do enalapril (redução do risco, 18 %; 95 % IC, 6-28 %; p<0,002), principalmente devido a uma diminuição das mortes devidas a insuficiência cardíaca progressiva (251 no grupo placebo vs. 209 no grupo do enalapril, redução do risco 22 %, 95 % IC, 6-35 %). Menos doentes morreram ou foram hospitalizados por agravamento da insuficiência cardíaca (736 no grupo placebo e 613 no grupo do enalapril; redução do risco, 26 %; 95 % IC, 18-34 %; p<0,0001). Globalmente no estudo SOLVD, em doentes com disfunção ventricular esquerda, o RENITEC reduziu o risco de enfarte do miocárdio em cerca de 23 % (95 % IC, 11-34 %; p<0,001) e reduziu o risco de hospitalização devido a angina de peito instável em cerca de 20 % (95 % IC, 9-29 %; p<0,001).

A experiência de utilização em doentes hipertensos pediátricos com idade >6 anos é limitada. Num estudo clínico com 110 doentes pediátricos hipertensos, com 6 a 16 anos de idade, com peso corporal ≥ 20 kg e taxa de filtração glomerular >30 ml/min/1,73 m², doentes com peso < 50 kg receberam 0,625; 2,5 ou 20 mg de enalapril por dia e doentes com peso ≥ 50 kg receberam 1,25; 5 ou 40 mg de enalapril por dia. A diminuição da pressão arterial no vale com a administração de enalapril uma vez por dia foi dependente da dose. A eficácia anti-hipertensiva dependente da dose do enalapril foi consistente em todos os sub-grupos (idade, estadio Tanner, sexo, raça). No entanto, as doses mais baixas estudadas, 0,625 mg e 1,25 mg, que correspondem a uma média de 0,02 mg/Kg por dia, não apresentaram uma consistente eficácia hipertensora. A dose máxima estudada foi de 0,58 mg/Kg (até 40 mg) por dia. O perfil de experiências adversas para os doentes pediátricos não é diferente do observado para os doentes adultos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O maleato de enalapril é rapidamente absorvido por via oral, com o pico de concentração sérica de enalapril ocorrendo em cerca de uma hora. Com base na recuperação urinária, é de aproximadamente 60 % a absorção de enalapril a partir do comprimido de administração oral de maleato de enalapril. A absorção de RENITEC por via oral não é influenciada pela presença de alimentos no tracto gastrointestinal.

Após a absorção oral, o enalapril é rápida e extensamente hidrolisado em enalaprilato, um potente inibidor da enzima de conversão da angiotensina. Concentrações séricas máximas de enalaprilato ocorrem 4 horas após uma dose oral de comprimidos de enalapril. A semi-vida efectiva da acumulação do enalaprilato, após doses orais múltiplas de enalapril, é de 11 horas. Em indivíduos

com função renal normal, o estado de equilíbrio das concentrações séricas de enalaprilato foi alcançado após 4 dias de tratamento.

Acima do intervalo de concentrações que são terapeuticamente relevantes, a ligação do enalaprilato às proteínas plasmáticas humanas não ultrapassa os 60 %.

Com excepção da conversão em enalaprilato, não existem evidências de metabolismo significativo do enalapril.

A excreção do enalaprilato é essencialmente renal. Os principais componentes na urina são o enalaprilato, responsável por 40 % da dose e o enalapril intacto (cerca de 20 %).

Insuficiência renal

A exposição ao enalapril e enalaprilato está aumentada em doentes com insuficiência renal. Em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada (depuração da creatinina 40-60 ml/min), após a administração de 5 mg por dia, a AUC do enalaprilato no estado de equilíbrio foi aproximadamente duas vezes maior que em doentes com função renal normal. Na insuficiência renal grave (depuração da creatinina ≤ 30 ml/min), a AUC aumentou aproximadamente 8 vezes. A este nível de insuficiência renal a semi-vida efectiva do enalaprilato após doses múltiplas de maleato de enalapril prolonga-se e a obtenção do estado de equilíbrio é mais demorado (Ver 4.2 Posologia e modo de administração). O enalaprilato pode ser removido da circulação geral por hemodiálise. A depuração da diálise é 62 ml/min.

Crianças e adolescentes

Um estudo farmacocinético de dose múltipla foi realizado em 40 doentes pediátricos hipertensos, do sexo masculino e feminino, com idades entre os 2 meses a ≤ 16 anos, após administração oral diária de 0,07 a 0,14 mg/Kg de maleato de enalapril. Não houve grandes diferenças na farmacocinética do enalaprilato em crianças em comparação com os dados históricos nos adultos. Os dados indicam um aumento na AUC (normalizados para a dose por peso corporal) com o aumento da idade; no entanto, não se observa um aumento na AUC quando os dados são normalizados por área de superfície corporal. No estado de equilíbrio, a semi-vida média efectiva da acumulação do enalaprilato foi 14 horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelaram perigo potencial para os humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogenicidade. Estudos de toxicidade reprodutiva sugerem que o enalapril não interfere com a fertilidade e a capacidade reprodutiva em ratos, e não é teratogénico. Num estudo em que se administrou o fármaco a ratos fêmea antes do acasalamento e durante a gestação, ocorreu uma incidência aumentada de morte das crias durante a lactação. Demonstrou-se que o composto atravessa a placenta e é secretado no leite. Os inibidores da enzima de conversão da agiotensina, como classe, demonstraram ser fetotóxicos (causando lesões e/ou morte ao feto) quando administrados no segundo e terceiro trimestres.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

[A ser implementado localmente]

6.2 Incompatibilidades

[A ser implementado localmente]

6.3 Prazo de validade

[A ser implementado localmente]

6.4 Precauções especiais de conservação

[A ser implementado localmente]

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

[A ser implementado localmente]

6.6 Instruções de utilização e manipulação

[A ser implementado localmente]

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I - a ser implementado localmente]

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO