

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Ena-Denk 20

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Substância activa: enalapril

Cada comprimido contém 20 mg de maleato de enalapril.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 117,8 mg de lactose mono-hidratada e menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos

Comprimidos redondos, lisos, alaranjados com pintas laranja mais escuras, com bordos biselados e ranhura num dos lados.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

- Hipertensão.
- Insuficiência cardíaca – complementarmente a diuréticos e, no caso de insuficiência cardíaca grave, a digitálicos.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

##### Posologia

A absorção do maleato de enalapril não é afectada por alimentos.

A posologia deve ser estabelecida individualmente, consoante o perfil do doente (ver secção 4.4) e a resposta da pressão arterial.

##### Hipertensão

A dose inicial é de 5 mg até a um máximo de 20 mg de maleato de enalapril, consoante o grau de hipertensão e o estado do doente. Ena-Denk 20 é administrado uma vez por dia. Na hipertensão ligeira, recomenda-se uma dose inicial de 5 – 10 mg. Após a dose inicial, doentes com um sistema renina-angiotensina-aldosterona fortemente activado (por exemplo, com hipertensão renovascular, depleção salina/hipovolemia, descompensação cardíaca ou hipertensão grave) podem apresentar uma queda excessiva da pressão arterial. Nestes doentes é recomendada uma dose inicial igual ou inferior a 5 mg, e o início da terapêutica deve ocorrer sob supervisão médica.

Uma terapêutica prévia com diuréticos em dose elevada pode resultar em hipovolemia e risco de hipotensão quando do início da terapêutica com enalapril. Nestes doentes recomenda-se uma dose inicial

igual ou inferior a 5 mg. Se possível, a terapêutica diurética deve ser descontinuada 2 a 3 dias antes do início do tratamento com enalapril. A função renal e o potássio sérico devem ser monitorizados.

A dose habitual de manutenção é 20 mg de maleato de enalapril por dia. A dose máxima de manutenção é 40 mg de maleato de enalapril por dia.

*Insuficiência cardíaca / Disfunção ventricular esquerda assintomática*

No tratamento da insuficiência cardíaca sintomática, enalapril é utilizado em adição a diuréticos e, quando adequado, digitálicos ou bloqueadores beta. A dose inicial de maleato de enalapril em doentes com insuficiência cardíaca sintomática ou disfunção ventricular esquerda assintomática é 2,5 mg e deve ser administrada sob estreita supervisão médica, para determinar o efeito inicial da pressão arterial. Na ausência de hipotensão sintomática, ou após o seu tratamento eficaz na sequência do início da terapêutica com maleato de enalapril na insuficiência cardíaca, a dose deve ser aumentada gradativamente até atingir a dose de manutenção habitual de 20 mg. Esta dose de manutenção pode ser administrada em dose única ou dividida em duas doses, consoante a tolerância do doente. Recomenda-se proceder a esta adaptação progressiva da dose ao longo de um período de 2 a 4 semanas. A dose máxima é 40 mg por dia, divididos em duas doses.

Posologia de maleato de enalapril recomendada em doentes com insuficiência cardíaca / disfunção ventricular esquerda assintomática:

Semana	Dosagem mg/dia
Semana 1	<b>Dias 1 a 3:</b> 2,5 mg/dia* em dose única
	<b>Dias 4 a 7:</b> 5 mg/dia divididos em duas doses
Semana 2	10 mg/dia em dose única ou divididos em duas doses
Semanas 3 e 4	20 mg/dia em dose única ou divididos em duas doses

\*Devem adoptar-se precauções especiais em doentes com insuficiência renal ou tratados concomitantemente com diuréticos (ver a secção 4.4).

A pressão arterial e a função renal devem ser cuidadosamente monitorizadas antes e depois do início da terapêutica com enalapril (ver secção 4.4), dado que foram reportadas hipotensão e (mais raramente) consequente insuficiência renal. Em doentes a receber terapêutica com diuréticos, a dose deve ser reduzida, se possível, antes de iniciar o tratamento com enalapril. O aparecimento de hipotensão após a dose inicial de enalapril não implica necessariamente em recorrência da hipotensão durante o tratamento crónico com enalapril e não exclui uma utilização continuada do medicamento. O potássio sérico e a função renal devem igualmente ser monitorizados.

*Posologia em doentes com insuficiência renal*

De um modo geral, deve prolongar-se os intervalos entre as administrações de enalapril e/ou reduzir a dosagem.

Depuração da creatinina (CrCL) ml/min	Dose inicial mg/dia
30 < CrCL < 80 ml/min	5 - 10 mg
10 < CrCL ≤ 30 ml/min	2,5 mg
CrCL ≤ 10 ml/min	2,5 mg nos dias de diálise*

\*Ver a secção 4.4.

O enalaprilato é dialisável. Nos dias em que não se faça diálise, a posologia deve ser ajustada em função da resposta da pressão arterial.

### Doentes idosos

A posologia deve ser adequada à função renal do doente (ver secção 4.4).

### População pediátrica

Os estudos clínicos existentes sobre a utilização de Ena-Denk 20 em doentes pediátricos hipertensos são limitados (ver secções 4.4, 5.1 e 5.2).

Em doentes capazes de deglutir comprimidos, a dose deve ser estabelecida individualmente, consoante o perfil do doente e a resposta de pressão arterial. A dose inicial recomendada é 2,5 mg em doentes com um peso corporal entre 20 e <50 kg, e 5 mg em doentes com um peso corporal de  $\geq 50$  kg. Ena-Denk 20 é administrado uma vez por dia. A posologia deve ser ajustada de acordo com as necessidades do doente, até à dose máxima de 20 mg por dia em doentes com um peso corporal entre 20 e <50 kg, e 40 mg em doentes com um peso corporal de  $\geq 50$  kg (ver secção 4.4).

Enalapril não é recomendado em recém-nascidos e em doentes pediátricos com uma taxa de filtração glomerular  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, uma vez que não existem dados disponíveis.

### Método de administração

Uso oral

## **4.3 Contra-indicações**

- Hipersensibilidade à substância activa, a qualquer outro inibidor da ECA ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Antecedentes de angioedema associado a terapêutica anterior com um inibidor da ECA
- Angioedema hereditário ou idiopático
- Uso concomitante de enalapril com medicamentos contendo aliscireno em doentes com diabetes ou compromisso renal (TFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.5 e 5.1)
- No uso concomitante com sacubitril/valsartan, enalapril não deve ser iniciado antes de 36 horas após a última dose de sacubitril/valsartan (ver também secções 4.4 e 4.5)
- Segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.4 e 4.6)

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Hipotensão sintomática

A hipotensão sintomática é observada raramente em doentes hipertensos sem complicações.

Em doentes hipertensos a tomar enalapril, existe uma maior probabilidade da ocorrência de hipotensão sintomática nos indivíduos com hipovolemia, por exemplo devido a terapêutica diurética, dieta de restrição de sal, diálise, diarreia ou vômitos (ver secções 4.5 e 4.8). Foi observada hipotensão sintomática em doentes com insuficiência cardíaca, associada ou não a insuficiência renal. Isto é mais provável em doentes com graus mais graves de insuficiência cardíaca, como ocorre na utilização de doses elevadas de diuréticos da ansa, hiponatremia ou insuficiência renal. Nestes doentes, a terapêutica deve ser iniciada sob supervisão médica e os doentes devem ser acompanhados cuidadosamente sempre que a dose de enalapril e/ou do diurético for ajustada. Considerações semelhantes podem aplicar-se a doentes com isquemia cardíaca ou doença cerebrovascular, nos quais uma queda excessiva da pressão arterial poderia conduzir a um enfarte do miocárdio ou acidente cerebrovascular.

Se ocorrer hipotensão, deve-se colocar o doente em decúbito e, caso necessário, administrar-se-lhe soro fisiológico por via intravenosa. Uma resposta hipertensiva transitória não constitui contra-indicação para a continuação do tratamento, que pode ser normalmente administrado sem problemas uma vez estabilizada a pressão arterial com a expansão de volume.

Em alguns doentes com insuficiência cardíaca que apresentam pressão arterial normal ou baixa, enalapril pode provocar uma queda adicional da pressão arterial sistémica. Este efeito está previsto, e normalmente não constitui motivo para descontinuar-se o tratamento. Se a hipertensão tornar-se

sintomática, pode ser necessária uma redução da dose e/ou a descontinuação do diurético e/ou de enalapril.

#### Estenose da aorta ou da válvula mitral/cardiomiopatia hipertrófica

Tal como sucede com todos os vasodilatadores, os inibidores da ECA devem ser administrados com especial precaução em doentes com obstrução da válvula e do fluxo de saída do ventrículo esquerdo, e devem ser evitados em caso de choque cardiogénico e obstrução hemodinamicamente significativa.

#### Insuficiência renal

Em doentes com insuficiência renal (depuração da creatinina < 80 ml/min), a posologia inicial de enalapril deve ser ajustada de acordo com os valores de depuração da creatinina do doente (ver a secção 4.2). A dose de manutenção depende da resposta do doente ao tratamento. Nestes doentes, o controlo periódico do potássio e da creatinina séricos faz parte da prática médica normal.

Foi reportada insuficiência renal associada ao enalapril sobretudo em doentes com insuficiência cardíaca grave ou doença renal subjacente, incluindo estenose da artéria renal. Se identificada prontamente e tratada da forma apropriada, a insuficiência renal associada à terapêutica com enalapril é normalmente reversível.

Alguns doentes hipertensos sem doença renal pré-existente aparente desenvolveram aumentos da ureia sanguínea e da creatinina sérica na administração concomitante de enalapril e um diurético. Pode ser necessária a redução da posologia de enalapril e/ou descontinuação do diurético. Nestes casos, deve ter-se em consideração a possibilidade de estenose da artéria renal subjacente (ver a secção 4.4 “Hipertensão renovascular”).

#### Hipertensão renovascular

Existe um risco aumentado de hipotensão e insuficiência renal quando doentes com estenose arterial renal bilateral ou estenose da artéria apenas num único rim funcional são tratados com inibidores da ECA. Pode ocorrer perda de função renal com alterações apenas ligeiras na creatinina sérica. Nestes doentes, o tratamento deve ser iniciado sob estreita observação médica, com doses baixas, titulação cuidadosa e monitorização periódica da função renal.

#### Transplante renal

Não existe experiência na administração de enalapril em doentes com transplante renal recente. Por conseguinte, não está recomendado o tratamento com enalapril nestes doentes.

#### Falência hepática

Em casos raros, inibidores da ECA foram associados com uma síndrome que inicia com icterícia colestática ou hepatite e progride para necrose hepática fulminante e (em alguns casos) a morte. O mecanismo desta síndrome não está esclarecido. Doentes que estão a tomar um inibidor da ECA e desenvolvem icterícia ou apresentam aumentos pronunciados das enzimas hepáticas devem descontinuar o inibidor da ECA e ter seguimento médico adequado.

#### Neutropenia/agranulocitose

Foram reportadas neutropenia/agranulocitose, trombocitopenia e anemia em doentes a receber tratamento com inibidores da ECA. Em doentes com função renal normal e sem outros factores de complicação, a neutropenia raramente ocorre. O enalapril deve ser utilizado com extrema precaução em doentes com doença do colagénio vascular ou submetidos a terapêutica imunossupressora, tratamento com alopurinol ou procainamid, ou uma combinação destes factores de complicação, especialmente no caso de insuficiência renal pré-existente. Alguns desses doentes desenvolveram infecções graves que, em alguns casos, não responderam a tratamento intensivo com antibiótico. Se o enalapril é utilizado em tais doentes, recomenda-se a monitorização periódica do número de leucócitos, e os doentes devem ser orientados no sentido de informarem qualquer sinal de infecção.

#### Hipersensibilidade/angioedema

Foram reportados casos de edema angioneurótico da face, as extremidades, os lábios, a língua, a glote e/ou a laringe em doentes tratados com inibidores da ECA, incluindo enalapril. Isto pode ocorrer em qualquer altura do tratamento. Nestes casos, enalapril deve ser descontinuado de imediato e o doente monitorizado cuidadosamente, para assegurar a resolução completa dos sintomas antes de lhe ser dada alta. Mesmo nos casos onde só ocorreu edema da língua, sem dificuldade respiratória, os doentes podem necessitar de uma observação mais prolongada, uma vez que, o tratamento com anti-histamínicos e corticosteróides pode não ser suficiente.

O uso concomitante de inibidores da ECA com sacubitril/valsartan é contra-indicado devido a aumento do risco de angioedema. O tratamento com sacubitril/valsartan não deve ser iniciado antes de 36 horas após a última dose de enalapril. O tratamento com enalapril não deve ser iniciado antes de 36 horas após a última dose de sacubitril/valsartan (ver secções 4.3 e 4.5).

O uso concomitante de inibidores da ECA com racecadotril, inibidores mTOR (por exemplo, sirolímus, everolímus, temsirolímus) e vildagliptina pode levar a um aumento do risco de angioedema (por exemplo, inchaço das vias respiratórias ou da língua, com ou sem insuficiência respiratória) (ver secção 4.5). Recomenda-se precaução ao iniciar racecadotril, inibidores mTOR (por exemplo, sirolímus, everolímus, temsirolímus) e vildagliptina num doente que já tome um inibidor da ECA.

Muito raramente, foram relatados acidentes mortais, devido a angioedema associado a edema da laringe ou edema da língua. Doentes com envolvimento da língua, glote ou laringe estão susceptíveis de desenvolver obstrução respiratória, especialmente os que têm história de cirurgia respiratória. Quando há envolvimento da língua, da glote ou da laringe, passível de causar obstrução das vias respiratórias, deve administrar-se imediatamente uma terapêutica apropriada, por exemplo solução subcutânea de epinefrina diluída a 1:1.000 (0,3 ml a 0,5 ml) e/ou adoptar medidas para assegurar a manutenção de uma via respiratória desobstruída.

Foi informada uma incidência maior de angioedema em doentes de raça negra a tomar inibidores da ECA do que em doentes de outras raças.

Doentes com antecedentes de angioedema não relacionado com terapêutica com inibidor da ECA podem apresentar um risco aumentado de desenvolver angioedema durante o tratamento com inibidores da ECA (ver também a secção 4.3).

#### Reacções do tipo anafiláctico durante a dessensibilização por veneno de himenópteros

Em casos raros, doentes a tomar inibidores da ECA durante a dessensibilização por veneno de himenópteros tiveram reacções do tipo anafiláctico com risco de vida. Essas reacções foram evitadas com a suspensão temporária dos inibidores da ECA antes de cada dessensibilização.

#### Reacções do tipo anafiláctico durante a aférese de lipoproteínas de baixa densidade

Em casos raros, doentes a tomar inibidores da ECA durante a aférese de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) com sulfato de dextrano apresentaram reacções do tipo anafiláctico com risco de vida. Estas reacções foram evitadas com a suspensão temporária dos inibidores da ECA antes de cada aférese.

#### Doentes em hemodiálise

Foram descritas reacções do tipo anafiláctico em doentes dialisados com membranas de alto fluxo (por ex., “AN 69”) e tratados concomitantemente com um inibidor da ECA. Nestes doentes deve considerar-se a utilização de um outro tipo de membrana ou de um anti-hipertensor pertencente a uma outra classe.

#### Hipoglicemia

Os doentes diabéticos tratados com fármacos antidiabéticos orais ou insulina que iniciem o tratamento com um inibidor ECA, devem ser instruídos a fazerem monitorização cuidadosa da hipoglicemia, especialmente durante o primeiro mês de utilização da associação medicamentosa. (ver secção 4.5).

### Tosse

Foi reportada tosse em associação com a utilização de inibidores da ECA. Caracteristicamente, essa tosse é não produtiva, persistente e desaparece após a descontinuação da terapêutica. A tosse induzida pela terapêutica com um inibidor da ECA deve ser levada em consideração no diagnóstico diferencial da tosse.

### Cirurgias/anestesia

Em doentes submetidos a grandes cirurgias ou durante a anestesia com agentes que produzem hipotensão, o enalapril bloqueia a formação de angiotensina II resultante da libertação compensatória de renina. Se ocorrer hipotensão e ela for considerada como sendo devida a este mecanismo, a sua correcção pode ser feita mediante reposição volémica.

### Potássio sérico

Os inibidores da ECA podem causar hipercaliemia devido à inibição da libertação de aldosterona. O efeito não é geralmente significativo em doentes com função renal normal. No entanto, pode ocorrer hipercaliemia em doentes com insuficiência renal e/ou em doentes que tomem suplementos de potássio (incluindo substitutos do sal), diuréticos poupadores de potássio, trimetoprim ou cotrimoxazol, também conhecidos por trimetoprim/sulfametoxazol e, especialmente, antagonistas da aldosterona ou bloqueadores dos receptores da angiotensina. Em doentes tratados com inibidores da ECA, os diuréticos poupadores de potássio e os bloqueadores dos receptores da angiotensina devem ser usados com precaução, e o potássio sérico e a função renal devem ser monitorizados (ver secção 4.5).

### Lítio

De um modo geral, não se recomenda a combinação de lítio e maleato de enalapril (ver a secção 4.5).

### Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidência de que o uso concomitante de inibidores da ECA, antagonistas dos receptores da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda). O duplo bloqueio do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos receptores da angiotensina II ou aliscireno, é portanto, não recomendado (ver secções 4.5 e 5.1).

Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e apertada da função renal, electrólitos e pressão arterial.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos receptores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

### População pediátrica

A experiência sobre a eficácia e segurança do uso de enalapril em crianças hipertensas com idade superior a 6 anos é limitada. Não existe experiência noutras indicações. Estão disponíveis dados farmacocinéticos limitados em crianças com idade superior a 2 meses (ver também secções 4.2, 5.1, e 5.2). Enalapril não está recomendado em crianças em outras indicações que não sejam o tratamento da hipertensão.

Enalapril não está recomendado em recém-nascidos e em doentes pediátricos com uma taxa de filtração glomerular  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, dado que não há dados disponíveis para este grupo etário (ver secção 4.2).

### Gravidez

O tratamento com inibidores da ECA não deve ser iniciado durante a gravidez. A não ser que o tratamento continuado com inibidores da ECA seja considerado essencial, as doentes a planear engravidar devem mudar para tratamentos anti-hipertensores alternativos que tenham um perfil de

segurança estabelecido para utilização na gravidez. Quando a gravidez é diagnosticada, o tratamento com inibidores da ECA deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deve ser iniciada terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

#### Diferenças étnicas

Tal como sucede com outros inibidores da ECA, o enalapril é aparentemente menos eficaz na diminuição da pressão arterial em doentes de raça negra do que em doentes de outras raças, possivelmente devido a uma maior prevalência de baixos níveis de renina plasmática na população hipertensa de raça negra.

#### **Este medicamento contém lactose.**

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

#### Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos receptores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com acção no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

#### Diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio

Embora o potássio sérico permaneça geralmente dentro dos limites normais, pode ocorrer hipercaliemia em alguns doentes tratados com enalapril. Os diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, espironolactona, triamtereno ou amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio podem levar a aumentos significativos do potássio sérico. Deve-se ter cuidado quando o enalapril é co-administrado com outros agentes que aumentam o potássio sérico, como trimetoprim e cotrimoxazol (trimetoprim / sulfametoxazol), pois sabe-se que o trimetoprim actua como um diurético poupador de potássio, como o amilorida. Por isso, a associação de enalapril com os fármacos acima mencionados não é recomendada. Se a utilização concomitante for indicada, devem ser utilizados com precaução e monitorizar frequentemente o potássio sérico (ver secção 4.4).

#### Ciclosporina

Pode ocorrer hipercaliemia durante a administração simultânea de inibidores da ECA com ciclosporina. Recomenda-se a monitorização do potássio sérico.

#### Heparina

Pode ocorrer hipercaliemia durante a administração simultânea de inibidores da ECA com heparina. Recomenda-se a monitorização do potássio sérico.

#### Diuréticos (tiazidas ou diuréticos da ansa)

Uma terapêutica prévia com diuréticos em dose elevada pode resultar em hipovolemia e risco de hipotensão quando do início da terapêutica com enalapril (ver secção 4.4). O efeito hipotensor pode ser reduzido através da descontinuação do diurético, da reposição volémica ou de ingestão de sal, ou ainda iniciando-se a terapêutica com uma dose baixa de enalapril.

#### Outros anti-hipertensores

A utilização concomitante de enalapril e outros anti-hipertensores pode aumentar os efeitos hipotensores de enalapril. O uso concomitante com nitroglicerina e outros nitratos, ou com outros vasodilatadores, pode reduzir ainda mais a pressão arterial.

### Lítio

Foram descritos aumentos reversíveis nas concentrações séricas de lítio e toxicidade na administração concomitante de lítio e inibidores da ECA. O uso concomitante de diuréticos tiazídicos pode aumentar ainda mais os níveis de lítio e potencializar o risco de toxicidade do lítio com inibidores da ECA. Por conseguinte, não é recomendada a utilização de enalapril com lítio, mas se esta combinação for considerada necessária, os valores séricos de lítio devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secção 4.4).

### Antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos, anestésicos, narcóticos

A utilização concomitante de alguns medicamentos anestésicos, antidepressivos tricíclicos e antipsicóticos com os inibidores da ECA pode reduzir ainda mais a pressão arterial (ver secção 4.4).

### Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) incluindo os inibidores selectivos da ciclooxigenase-2 (COX-2)

Fármacos Anti-Inflamatórios Não-Esteróides (AINEs) incluindo os inibidores selectivos da ciclooxigenase-2 (inibidores da COX-2) podem reduzir o efeito dos diuréticos e de outros fármacos anti-hipertensores. Por isso, o efeito anti-hipertensor dos antagonistas dos receptores da angiotensina II ou dos inibidores ECA pode ser atenuado pelos AINEs incluindo os inibidores selectivos da COX-2.

A administração concomitante de AINEs (incluindo os inibidores da COX-2) e antagonistas dos receptores da angiotensina II, ou inibidores ECA, exerce um efeito aditivo no aumento do potássio sérico e pode provocar uma deterioração da função renal. Estes efeitos são, normalmente reversíveis. Pode ocorrer raramente insuficiência renal aguda, especialmente em doentes com compromisso da função renal (tais como os doentes idosos ou com depleção de volume, incluindo os que estão em terapêutica diurética). Por isso, a associação deve ser administrada com precaução em doentes com a função renal comprometida. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deve ter-se em consideração a monitorização da função da função renal após o início da terapêutica concomitante e, periodicamente, a partir daí.

### Ouro

Foram notificadas raramente reacções nitróides (os sintomas incluem vermelhidão facial, náuseas, vômitos e hipotensão) em doentes em tratamento com ouro injectável (aurotiomalato de sódio) e tratamento concomitante com um inibidor ECA, incluindo o enalapril.

### Medicamentos que aumentam o risco de angioedema

O uso concomitante de inibidores da ECA com sacubitril/valsartan é contra-indicado, uma vez que aumenta o risco de angioedema (ver secções 4.3 e 4.4).

O uso concomitante de inibidores da ECA com racecadotril, inibidores mTOR (por exemplo, sirolímus, everolímus, temsirolímus) e vildagliptina pode levar a um aumento do risco de angioedema (ver secção 4.4).

### Simpatomiméticos

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

### Antidiabéticos

Estudos epidemiológicos sugerem que a administração concomitante de inibidores ECA e medicamentos antidiabéticos (insulinas, fármacos antidiabéticos orais) podem potencializar o efeito de diminuição da glicemia com risco de hipoglicemia. Este fenómeno parece ser mais provável de ocorrer durante as primeiras semanas da terapêutica combinada e em doentes com insuficiência renal (ver secções 4.4 e 4.8).

### Álcool

O álcool potencia o efeito hipotensor dos inibidores da ECA.

#### Ácido acetilsalicílico, trombolíticos, bloqueadores beta

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

#### População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

A administração de IECA não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4.). A administração de IECA está contra-indicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.3 e 4.4.).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos IECA durante o primeiro trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. A não ser que a manutenção do tratamento com IECA seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido.

Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com IECA deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição ao IECA durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em humanos (diminuição da função renal, oligo-hidrânio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3.). Observou-se a ocorrência de oligoidrâmnios materno, presumivelmente por diminuição da função renal fetal, podendo resultar em contracturas dos membros, deformações craniofaciais e desenvolvimento pulmonar hipoplásico.

No caso da exposição ao IECA ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultra-sonográfica da função renal e dos ossos do crânio.

Recém-nascidos cujas mães estiveram expostas a IECA devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3. e 4.4.).

#### Aleitamento

Dados farmacocinéticos limitados demonstraram concentrações muito reduzidas no leite materno (ver secção 5.2). Apesar destas concentrações poderem não ter relevância clínica, a utilização de enalapril não está recomendada durante o aleitamento de crianças prematuras e nas primeiras semanas após o nascimento, devido ao risco hipotético de efeitos cardiovasculares e renais e à insuficiente experiência clínica. No caso de uma criança mais velha, a utilização de enalapril pela mãe durante o aleitamento poderá ser considerada, se a terapêutica for necessária para a mãe e a criança for acompanhada de modo a detectar efeitos adversos.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Na condução de veículos ou utilização de máquinas, deve ter-se em consideração que ocasionalmente podem ocorrer tonturas ou fadiga.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

As frequências das reacções medicamentosas adversas são classificadas da seguinte forma:

Muito frequentes:	$\geq 1/10$
Frequentes:	$\geq 1/100$ a $< 1/10$

Pouco frequentes:	$\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$
Raras:	$\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$
Muito raras:	$< 1/10\ 000$
Desconhecido	não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis

#### Doenças do sangue e do sistema linfático

Pouco frequentes: Anemia (incluindo anemia aplástica e hemolítica).  
 Raras: Neutropenia, diminuição da hemoglobina e do hematócrito, trombocitopenia, agranulocitose, depressão medular, pancitopenia, linfadenopatia, doenças auto-imunes.

#### Doenças endócrinas

Desconhecido: Síndrome de secreção inapropriada de hormona antidiurética (SIADH).

#### Afecções do metabolismo e distúrbios da nutrição

Pouco frequentes: Hipoglicemia (ver secção 4.4).

#### Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes: Depressão.  
 Pouco frequentes: Confusão, nervosismo, insónia.  
 Raras: Sonhos anómalos, distúrbios do sono.

#### Afecções do sistema nervoso

Muito frequentes: Tonturas.  
 Frequentes: Cefaleia, síncope, alterações do paladar.  
 Pouco frequentes: Sonolência, parestesia, vertigens.

#### Afecções oculares

Muito frequentes: Visão turva.

#### Afecções do ouvido e do labirinto

Pouco frequentes: Acufenos.

#### Cardiopatias

Frequentes: Dor no peito, distúrbios do ritmo, angina pectoris, taquicardia.  
 Pouco frequentes: Palpitações, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral\*, possivelmente resultante de hipotensão excessiva em doentes de alto risco (ver a secção 4.4).

\* As taxas de incidência foram comparáveis nos grupos de placebo e de controlo activo dos ensaios clínicos.

#### Vasculopatias

Frequentes: Hipotensão (incluindo hipotensão ortostática).  
 Pouco frequentes: Rubor, hipotensão ortostática.  
 Raras: Síndrome de Raynaud.

#### Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Muito frequentes: Tosse.  
 Frequentes: Dispneia.  
 Pouco frequentes: Rinorreia, dor de garganta e rouquidão, broncospasmo/asma.  
 Raras: Infiltrados pulmonares, rinite, alveolite alérgica/pneumonia eosinofílica.

#### Doenças gastrointestinais

Muito frequentes: Náuseas.  
 Frequentes: Diarreia, dor abdominal,.

Pouco frequentes:	Íleos, pancreatite, vômitos, dispepsia, obstipação, anorexia, irritação gástrica, xerostomia, úlcera péptica.
Raras:	Estomatite/úlcera aftosa, glossite.
Muito raras:	Angioedema intestinal.

#### Afecções hepatobiliares

Raras:	Insuficiência hepática, hepatite – hepatocelular ou colestática, incluindo necrose hepática, colestase (incluindo icterícia).
--------	---

#### Afecções dos tecidos cutâneos e dos tecidos subcutâneos

Frequentes:	Erupção cutânea, hipersensibilidade/edema angioneurótico: foi registado edema angioneurótico da face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe (ver a secção 4.4).
Pouco frequentes:	Diaforese, prurido, urticária, alopecia.
Raras:	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa, necrólise epidérmica tóxica, pênfigo, eritrodermia.
Desconhecido:	Foi descrita uma sintomatologia complexa que pode incluir alguns ou todos os seguintes sintomas: febre, serosite, vasculite, mialgia/miosite, artralgia/artrite, ANA positivo, VS elevada, eosinofilia e leucocitose. Podem ocorrer erupção cutânea, fotossensibilidade ou outras manifestações dermatológicas.

#### Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Pouco frequentes:	Cãibras musculares.
-------------------	---------------------

#### 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:	Mal-estar, febre.

#### Exames complementares de diagnóstico

Frequentes:	Hipercaliemia, aumento da creatinina sérica.
Pouco frequentes:	Uremia, hiponatremia.
Raras:	Aumento das enzimas hepáticas, aumento da bilirrubina sérica.

#### **Notificação de suspeitas de reacções adversas**

A notificação de suspeitas de reacções adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reacções adversas através do sistema nacional de notificação mencionado.

#### **4.9 Sobredosagem**

Os dados existentes sobre a dosagem em humanos são limitados. As características mais relevantes de sobredosagem notificadas até esta data são hipotensão pronunciada (com início cerca de seis horas após a ingestão dos comprimidos), concomitante com bloqueio do sistema renina-angiotensina, e estupor. Outros sintomas associados com a sobredosagem de inibidores da ECA podem incluir

choque circulatório, distúrbios electrolíticos, insuficiência renal, hiperventilação, taquicardia, palpitações, bradicardia, tonturas, ansiedade e tosse.

Na sequência da ingestão de 300 mg e 440 mg de maleato de enalapril, respectivamente, foram reportados níveis séricos de enalaprilato 100 a 200 vezes mais elevados do que os habitualmente verificados após doses terapêuticas.

Como tratamento da sobredosagem recomenda-se a perfusão intravenosa de soro fisiológico. Se ocorrer hipotensão, o doente deve ser colocado na posição de choque. Pode igualmente considerar-se o tratamento com perfusão de angiotensina II e/ou perfusão intravenosa de catecolaminas, se disponíveis. No caso de ingestão recente, devem adoptar-se medidas para eliminar o maleato de enalapril (por exemplo vômito, lavagem gástrica, administração de absorventes, e sulfato de sódio). O enalaprilato pode ser removido da circulação geral por hemodiálise (ver secção 4.4). Para a bradicardia resistente à terapêutica está indicado o tratamento com pacemaker. Devem ser continuamente monitorizados os sinais vitais, os electrolitos séricos e as concentrações da creatinina.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Inibidores da enzima de conversão da angiotensina  
Código ATC: C09AA02

Ena-Denk 20 (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 peptidil-dipeptidase que catalisa a conversão da angiotensina I na substância vasoconstritora angiotensina II. Após a absorção, o maleato de enalapril é hidrolisado em enalaprilato, que inibe a enzima conversora da angiotensina. A inibição da ECA resulta numa diminuição da angiotensina II plasmática, o que conduz a um aumento da actividade da renina plasmática (devido à supressão da resposta negativa na secreção da renina) e a uma redução da secreção de aldosterona.

A ECA é idêntica à quinase II. Por isto, o enalapril pode também bloquear a degradação da bradicinina, um potente péptido vasodrepressor. Contudo, o papel desempenhado por esse mecanismo nos efeitos terapêuticos do enalapril continua por elucidar.

#### Mecanismo de acção

Embora se acredite que o mecanismo pelo qual o enalapril baixa a pressão arterial seja principalmente a supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o enalapril tem efeito anti-hipertensor mesmo em doentes com hipertensão de baixa renina.

#### Efeitos farmacodinâmicos

A administração de enalapril em doentes hipertensos resulta numa redução da pressão arterial tanto em decúbito como na posição vertical, sem aumento significativo da frequência cardíaca.

A hipotensão postural sintomática é pouco frequente. Em alguns doentes, a redução da pressão arterial para um valor óptimo pode requerer várias semanas de terapêutica. A suspensão abrupta do tratamento com enalapril não está associada a um rápido aumento da pressão arterial.

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

Em estudos hemodinâmicos realizados em doentes com hipertensão essencial, a redução da pressão arterial mostrou-se associada a uma redução da resistência arterial periférica, com um aumento do

débito cardíaco e pouca ou nenhuma alteração da frequência cardíaca. Após a administração de enalapril verificou-se um aumento do fluxo sanguíneo renal; a taxa de filtração glomerular permaneceu inalterada. Não foi observada nenhuma evidência de retenção de sódio ou líquido. Os doentes com taxas de filtração glomerular baixas antes da terapêutica com enalapril, porém, normalmente apresentaram um aumento das taxas.

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

Quando administrado concomitantemente com diuréticos tiazídicos, os efeitos redutores da pressão arterial do maleato de enalapril são pelo menos aditivos. O enalapril pode reduzir ou prevenir o desenvolvimento da hipocaliemia induzida pelas tiazidas.

Em doentes com insuficiência cardíaca medicados com digitálicos e diuréticos, a terapêutica com enalapril (por via oral ou intravenosa) esteve associada a uma diminuição da resistência periférica e da pressão arterial. O débito cardíaco aumentou, enquanto que a frequência cardíaca (habitualmente elevada em doentes com insuficiência cardíaca) diminuiu. A pressão capilar pulmonar mostrou-se igualmente reduzida. A tolerância ao esforço e a gravidade da insuficiência cardíaca, classificados segundo os critérios da New York Heart Association, também melhoraram. Estes efeitos mantiveram-se durante a terapêutica crónica.

Em doentes com insuficiência cardíaca ligeira a moderada, o enalapril retardou a dilatação / o aumento e a insuficiência cardíaca progressivos, conforme evidenciado pela redução dos volumes diastólico e sistólico ventricular esquerdo e pela melhora da fracção de ejeção.

#### Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Dois grandes estudos aleatorizados e controlados (ONTARGET (“ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial”) e VA NEPHRON-D (“The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes”)) têm examinado o uso da associação de um inibidor da ECA com um antagonista dos receptores da angiotensina II.

O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com história de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de órgão-alvo. O estudo VA NEPHRON-D foi conduzido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética.

Estes estudos não mostraram nenhum efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um risco aumentado de hipercaliemia, insuficiência renal aguda e/ou hipotensão, em comparação com monoterapia. Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e antagonistas dos receptores da angiotensina II.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos receptores da angiotensina II não devem assim, ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

O estudo ALTITUDE (“Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints”) foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um inibidor da ECA ou um antagonista dos receptores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno que no grupo tratado com placebo.

### Eficácia e segurança clínicas

Um estudo clínico multicêntrico aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo (estudo de prevenção SOLVD) examinou uma população com disfunção ventricular esquerda assintomática (FEVE <35%). Foram aleatorizados 4228 doentes 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 doentes no grupo enalapril (29,8%) (redução do risco: 29%; IC 95%: 21-36%; p<0,001). 518 doentes no grupo placebo (24,5%) e 434 doentes no grupo enalapril (20,6%) morreram ou foram hospitalizados devido a situação nova de insuficiência cardíaca ou agravamento da insuficiência cardíaca (redução do risco: 20%; CI 95%: 9-30%; p<0,001).

Um estudo clínico multicêntrico aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo (estudo de tratamento SOLVD) examinou uma população com insuficiência cardíaca congestiva sintomática devida a disfunção sistólica (fracção de ejeção <35%). 2569 doentes a receber terapêutica convencional para a insuficiência cardíaca foram aleatorizados para receber placebo (n=1284) ou enalapril (n=1285). Registaram-se 510 mortes no grupo placebo (39,7%), comparadas com 452 mortes no grupo enalapril (35,2%) (redução do risco: 16%; CI 95%: 5-26%; p=0,0036). Registaram-se 461 mortes cardiovasculares no grupo placebo em comparação com 399 mortes no grupo enalapril (redução do risco: 18%; CI 95%: 6-28%; p<0,002), principalmente em virtude de uma diminuição no número de mortes devidas a insuficiência cardíaca progressiva (251 no grupo placebo em comparação com 209 no grupo enalapril, redução do risco 22%; CI 95%: 6-35%). Menos doentes morreram ou foram hospitalizados devido a agravamento da insuficiência cardíaca (736 no grupo placebo e 613 no grupo enalapril; redução do risco 26%; CI 95%: 18-34%; p<0,0001). No total, em doentes com disfunção ventricular esquerda, a administração de enalapril no estudo SOLVD reduziu o risco de enfarte do miocárdio em 23% (CI 95%: 11-34%; p<0,001), e reduziu o risco de hospitalização devido a angina pectoris instável em 20% (CI 95%: 9-29%; p<0,001).

### População pediátrica

A experiência de utilização de enalapril em doentes pediátricos hipertensos com idade superior a 6 anos é limitada. Num estudo clínico realizado em 110 doentes pediátricos hipertensos com idades compreendidas entre os 6 e os 16 anos, com um peso corporal  $\geq 20$  kg e uma taxa de filtração glomerular  $>30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, doentes com peso  $<50$  kg receberam 0,625 mg, 2,5 mg ou 20 mg de maleato de enalapril por dia, e doentes com peso  $\geq 50$  kg receberam 1,25 mg, 5 mg ou 40 mg de maleato de enalapril por dia. A administração de enalapril uma vez por dia resultou numa diminuição da pressão arterial de forma dose-dependente. A eficácia dependente da dose de enalapril administrada foi consistente em todos os subgrupos (idade, estágio de Tanner, sexo, raça). Todavia, as doses mais baixas estudadas, ou seja, 0,625 mg e 1,25 mg, equivalentes a uma média de 0,02 mg/kg por dia, não apresentaram uma eficácia anti-hipertensora consistente aparente. A dose máxima estudada foi 0,58 mg/kg (até 40 mg) por dia. O perfil de reacções adversas em doentes pediátricos não é diferente do observado em doentes adultos.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

Quando administrado por via oral, o maleato de enalapril é rapidamente absorvido e atinge concentrações séricas máximas dentro de uma hora. Com base na recuperação urinária, a absorção do enalapril na forma de comprimido é aproximadamente 60%. A absorção do enalapril administrado por via oral não é influenciada pela presença de alimentos no trato gastrointestinal.

Após a absorção, o enalapril administrado por via oral é rápida e extensamente hidrolisado em enalaprilato, um potente inibidor da enzima conversora da angiotensina. As concentrações séricas máximas de enalaprilato ocorrem cerca de quatro horas após uma dose oral de enalapril na forma de comprimido. A semivida efectiva da acumulação do enalaprilato na sequência de doses orais repetidas é 11 horas. Em indivíduos com função renal normal, foram atingidas concentrações séricas de enalaprilato em estado estacionário após cerca de 4 dias de terapêutica.

### Distribuição

No intervalo de concentrações terapêuticamente relevantes, a ligação do enalaprilato às proteínas plasmáticas humanas não excede os 60%.

#### Biotransformação

Com exceção da conversão em enalaprilato, não há evidência de metabolismo significativo do enalapril.

#### Excreção

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

#### Insuficiência renal

A exposição ao enalapril e ao enalaprilato está aumentada em doentes com insuficiência renal. Em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada (depuração da creatinina 40-60 ml/min), a AUC do enalaprilato em estado estacionário após a administração de 5 mg uma vez por dia foi aproximadamente duas vezes maior do que em doentes com função renal normal. Em doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina  $\leq 30$  ml/min), a AUC aumentou em cerca de 8 vezes. A este nível de insuficiência renal, a semivida efectiva do enalaprilato após doses repetidas de enalapril prolonga-se, e o tempo necessário para atingir o estado estacionário é mais demorado (ver a secção 4.2).

O enalaprilato pode ser removido da circulação geral por hemodiálise. A depuração da diálise é de 62 ml/min.

#### Crianças e adolescentes

Um estudo farmacocinético de dose múltipla foi conduzido em 40 doentes pediátricos do sexo masculino e feminino com idades compreendidas entre os 2 meses e os 16 anos, na sequência da administração de 0,07 a 0,14 mg de maleato de enalapril por dia. No total, os resultados deste estudo indicam que não existem diferenças consideráveis na farmacocinética do enalaprilato em crianças em comparação com dados obtidos em adultos. Os dados indicam um aumento na AUC (normalizados para a dose por peso corporal) com o aumento da idade; contudo, não é observado um aumento da AUC quando os dados são normalizados por área de superfície corporal. Em estado estacionário, a semivida efectiva da acumulação de enalaprilato foi 14 horas.

#### Aleitamento

Após uma dose oral única de 20 mg em cinco mulheres pós-parto, o valor médio do nível máximo de enalapril no leite foi de 1,7  $\mu\text{g/L}$  (intervalo 0,54 a 5,9  $\mu\text{g/L}$ ) e ocorreu 4 a 6 horas após a administração da dose. O valor médio do nível máximo de enalaprilato no leite foi de 1,7  $\mu\text{g/L}$  (intervalo 1,2 a 2,3  $\mu\text{g/L}$ ); os valores máximos ocorreram em momentos variáveis ao longo de um período de 24 horas. Utilizando os dados relativos ao nível máximo detectado no leite, é estimado que a criança exclusivamente em aleitamento receba cerca de 0,16% da dose materna ajustada ao peso.

Numa mulher que tomou 10 mg de enalapril oral, diariamente durante onze meses, foram detectados níveis máximos de enalapril no leite de 2  $\mu\text{g/L}$ , 4 horas após a administração de uma dose, e níveis máximos de enalaprilato no leite de 0,75  $\mu\text{g/L}$ , cerca de 9 horas após a administração dessa dose. O total cumulativo de enalapril e enalaprilato detectado no leite no período de 24 horas foi de 1,44  $\mu\text{g/L}$  e de 0,63  $\mu\text{g/L}$ , respectivamente. Os níveis de enalaprilato no leite foram indetectáveis ( $< 0,2$   $\mu\text{g/L}$ ) 4 horas após uma dose oral única de enalapril 5 mg numa mãe e 10 mg em duas mães; os níveis de enalapril não foram determinados.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados pré-clínicos não revelam nenhum risco especial para humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Estudos de toxicidade reprodutiva sugerem que o enalapril não tem quaisquer efeitos sobre a fertilidade e a capacidade reprodutiva em ratos, e não é teratogénico. Num estudo em que se administrou essa substância a ratos fêmeas antes do acasalamento e durante a gestação, observou-se um aumento da incidência de morte das crias durante o período de aleitamento. Verificou-se que a substância atravessa a placenta e é excretada no leite humano. Foi demonstrado que inibidores da enzima de conversão da angiotensina, como classe de medicamento, são fetotóxicos (causando lesões e/ou morte ao feto) quando administrados no segundo ou terceiro trimestre da gravidez.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

Bicarbonato de sódio, lactose mono-hidratada, estearato de magnésio, amido de milho, talco, óxido de ferro (III), óxido de ferro (III) hidratado.

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conserve em lugar seco abaixo de 25°C.  
Proteja da luz.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de alumínio/alumínio

Tamanho da embalagem: 30 comprimidos

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

DENK PHARMA GmbH & Co. KG  
Prinzregentenstr. 79  
81675 München  
Alemanha

## **8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NA ALEMANHA**

Não aplicável.

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO NA ALEMANHA**

Não aplicável.

**10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO**

04/2019

**11. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica