

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Enalapril Bluepharma 5 mg comprimidos
Enalapril Bluepharma 20 mg, comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Enalapril Bluepharma 5 mg comprimidos
Cada comprimido contém 5 mg de maleato de enalapril.

Enalapril Bluepharma 20 mg comprimidos
Cada comprimido contém 20 mg de maleato de enalapril.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

Enalapril Bluepharma 5 mg/20 mg são comprimidos biconvexos e com ranhura numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

(Ver secção 5.1.)

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A absorção dos comprimidos de Enalapril Bluepharma não é afetada pelos alimentos.

A dose deve ser individualizada de acordo com o perfil do doente (ver secção 4.4) e a resposta da tensão arterial.

População pediátrica

A experiência de utilização de enalapril em ensaios clínicos com doentes pediátricos hipertensos é limitada (ver secções 4.4, 5.1 e 5.2).

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). Enalapril Bluepharma 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 ativado (por exemplo, hipertensão renovascular, depleção de volume e/ou de sal, descompensação cardíaca, ou hipertensão grave) podem apresentar uma diminuição excessiva da tensão 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 Enalapril Bluepharma. A função renal e o potássio sérico devem ser monitorizados. A dose de manutenção habitual é de 20 mg diários. A dose de manutenção máxima é de 40 mg por dia.

Insuficiência Cardíaca/Disfunção Assintomática do Ventrículo Esquerdo

Enalapril Bluepharma é utilizado adicionalmente aos diuréticos e, quando apropriado, com digitálicos ou bloqueadores beta no tratamento da insuficiência cardíaca sintomática. A dose inicial de Enalapril Bluepharma em doentes com insuficiência cardíaca sintomática ou disfunção assintomática do ventrículo esquerdo é de 2,5 mg e deve ser administrada sob supervisão médica rigorosa para determinar o efeito inicial na tensão arterial. Na ausência de, ou após a resolução eficaz de, hipotensão sintomática após o início do tratamento da insuficiência cardíaca com Enalapril Bluepharma, 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 efetuada durante um período de 2 a 4 semanas. A dose máxima é de 40 mg por dia administrados em duas doses.

Tabela 1: Titulação da Dose de Enalapril Bluepharma Proposta em Doentes com Insuficiência Cardíaca/Disfunção Assintomática do Ventrículo Esquerdo

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 dividida em duas doses

3ª e 4ª Semanas	20 mg/dia em dose única ou dividida em duas doses
-----------------	---

* Devem ter-se precauções especiais em doentes com função renal insuficiente ou a tomar diuréticos (ver secção 4.4).

A tensão arterial e a função renal devem ser cuidadosamente monitorizadas antes e no decurso do tratamento com Enalapril Bluepharma (ver secção 4.4), porque tem sido notificada 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 Enalapril Bluepharma. O aparecimento de hipotensão após a dose inicial de Enalapril Bluepharma não implica que a hipotensão ressurgirá durante o tratamento crónico com Enalapril Bluepharma 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.

Tabela 2: Posologia na Insuficiência Renal

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 secção 4.4. O enalaprilato é dialisável. A dosagem nos dias em que não faça diálise deverá ser ajustada de acordo com a resposta da tensão arterial.

Utilização em Idosos

A dose deve ser definida de acordo com a função renal do doente idoso (ver secção 4.4).

Utilização Pediátrica

Para os doentes que possam engolir os comprimidos, a dose deverá ser individualizada de acordo com o perfil do doente e a resposta da tensão 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. Enalapril Bluepharma 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 secção 4.4.).

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

Modo de administração

Uso oral.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, ou a qualquer outro inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ECA)
- Antecedentes de angiedema associado a tratamento prévio com inibidor ECA
- Angiedema hereditário ou idiopático
- Segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.4 e 4.6)
- O uso concomitante de Enalapril Bluepharma, com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.5 e 5.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipotensão Sintomática

Só raramente é observada hipotensão sintomática em doentes com hipertensão não complicada. Em doentes hipertensos a tomar Enalapril Bluepharma, 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 secções 4.5 e 4.8). Em doentes com insuficiência cardíaca, associada ou não a insuficiência renal, foi observada hipotensão sintomática. Esta é mais suscetível de ocorrer em doentes com graus mais graves de insuficiência cardíaca, conforme observado pelo uso de doses elevadas de diuréticos de ansa, ou que apresentem hiponatremia ou compromisso renal funcional. Nestes doentes, o tratamento deverá ser iniciado sob vigilância médica e os doentes cuidadosamente seguidos sempre que a posologia de Enalapril Bluepharma e/ou do diurético seja ajustada. Devem ter-se iguais precauções em doentes com isquemia cardíaca ou doença cerebrovascular, nos quais uma descida excessiva da tensão arterial poderia resultar num enfarte do miocárdio ou num acidente cerebrovascular.

Se ocorrer hipotensão, o doente deve ser colocado em decúbito e, se necessário, deve ser administrada uma perfusão intravenosa de soro fisiológico. Uma resposta

hipotensiva transitória não constitui contraindicação para a administração de novas doses, que podem ser dadas geralmente sem problemas uma vez obtida a subida da tensão arterial com a expansão de volume.

Em alguns doentes com insuficiência cardíaca que tenham tensão arterial normal ou baixa, pode ocorrer uma descida adicional da tensão arterial, com Enalapril Bluepharma. Este efeito é esperado e habitualmente 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 Enalapril Bluepharma.

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 da válvula ventricular esquerda e do volume de ejeção e evitados em casos de choque cardiogénico e obstrução hemodinamicamente significativa.

Compromisso Renal

Em casos de compromisso 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 secção 4.2) 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 doença renal pré-existente aparente, apresentaram aumentos de creatinina e uremia 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 secção 4.4, 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. Nestes doentes, a terapêutica deve ser iniciada sob supervisão médica rigorosa, com doses baixas, titulação cuidadosa e monitorização da função renal.

Transplante renal

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

Insuficiência hepática

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

Neutropenia/Agranulocitose

Foram registadas neutropenia/agranulocitose, trombocitopenia e anemia em doentes tratados com inibidores ECA. A neutropenia 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 procainamida, 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 devem ser instruídos a relatar qualquer sinal de infeção.

Hipersensibilidade/Edema Angioneurótico

Tem sido notificado edema angioneurótico da face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe em doentes sob tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina, incluindo o enalapril. Esta situação pode ocorrer em qualquer altura, durante o tratamento. Em tais casos, Enalapril Bluepharma, deverá ser imediatamente interrompido e deve ser instituída uma monitorização adequada para garantir a resolução completa dos sintomas antes de conceder alta ao doente. 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 corticosteroides pode não ser suficiente.

Muito raramente foram relatados acidentes mortais, devido a angiedema associado a edema da laringe ou edema da língua. Doentes com envolvimento da língua, glote ou laringe, estão suscetíveis de desenvolver obstrução respiratória, especialmente os que têm antecedentes de cirurgia respiratória. Sempre que haja envolvimento da língua, glote ou laringe, suscetível de provocar obstrução respiratória, deverá instituir-se de imediato uma terapêutica adequada que pode incluir a administração, por via subcutânea, 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 angiedema, em comparação com os doentes que não pertencem à raça negra.

Doentes com antecedentes de angiedema não relacionado com a administração de inibidores ECA podem correr maior risco de angiedema quando utilizam um inibidor ECA (ver também secção 4.3).

Uso concomitante de inibidores de mTOR (p. ex., sirolimus, everolimus, temsirolimus)
Os doentes que tomam concomitantemente inibidores de mTOR (p. ex., sirolimus, everolimus, temsirolimus) a terapêutica pode aumentar o risco de angioedema (p. ex., inchaço das vias aéreas ou língua, com ou sem insuficiência respiratória) (consultar a secção 4.5).

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

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

Doentes em Hemodiálise

Em doentes dialisados com membranas de fluxo elevado (por ex., AN 69®) e tratados concomitantemente com um inibidor ECA têm sido descritas reações do tipo anafilático. Nestes doentes deve avaliar-se a necessidade de utilização de outro tipo de membrana de diálise ou de outra classe de fármaco anti-hipertensor.

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 notificada tosse com o uso de inibidores ECA. Caracteristicamente, a tosse é não produtiva, 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.

Hipercaliemia

Foram observados aumentos no potássio sérico em doentes tratados com inibidores ECA, incluindo enalapril. Os fatores de risco para desenvolver hipercaliemia incluem os que apresentam insuficiência renal, agravamento da função renal, idade (> 70 anos), diabetes mellitus, acontecimentos recorrentes, particularmente desidratação, descompensação cardíaca aguda, acidose metabólica e utilização concomitante de diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, espironolactona, eplerenona, triamterene ou amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio; ou os doentes a tomarem outros fármacos associados a aumentos do potássio sérico (por exemplo, heparina, cotrimoxazol também conhecido como o trimetoprim/sulfametoxazol). A utilização de suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio ou substitutos do sal contendo potássio, particularmente em doentes com compromisso da função renal, podem originar um aumento significativo do potássio sérico. A hipercaliemia pode causar arritmias graves, por vezes fatais. Se a utilização concomitante de enalapril, e qualquer um dos fármacos acima mencionados, for considerada necessária, estes devem ser usados com precaução e com frequente monitorização do potássio sérico (ver secção 4.5).

Lítio

É geralmente não recomendada a associação de lítio e de enalapril (ver secção 4.5).

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

Existe evidência de que o uso concomitante de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores 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 recetores 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, eletrólitos e tensão arterial.

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

População pediátrica

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 secções 4.2, 5.1, e 5.2). Enalapril Bluepharma não é recomendado em crianças para outra indicação que não seja a hipertensão.

Enalapril Bluepharma não é recomendado em recém-nascidos e em doentes pediátricos com taxa de filtração glomerular $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, uma vez que não há dados disponíveis (ver secção 4.2).

Gravidez

Os inibidores da ECA não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com inibidores da ECA seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com inibidores da ECA deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

Diferenças étnicas

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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 recetores 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 ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

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, eplerenona, triamterene ou amilorida), suplementos de potássio, ou substitutos do sal contendo potássio, podem levar a aumentos significativos no potássio sérico. Se for indicada a sua utilização concomitante devido a hipocaliemia demonstrada, devem ser utilizados com precaução e com monitorização frequente do potássio sérico (ver secção 4.4).

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 secção 4.4). Os efeitos hipotensores podem ser reduzidos pela suspensão do diurético, pelo aumento do volume ou ingestão de sal ou pelo início de uma terapêutica com uma dose baixa de enalapril.

Outros fármacos anti-hipertensores

A utilização concomitante destes 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 tensão arterial.

Lítio

Foram registados aumentos reversíveis nas concentrações séricas de lítio e toxicidade durante a administração concomitante de lítio e inibidores da ECA. A utilização simultânea de diuréticos tiazídicos com os inibidores ECA pode levar a um 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 secção 4.4).

Antidepressivos tricíclicos/Antipsicóticos/ Anestésicos/Narcóticos

A utilização concomitante de alguns medicamentos anestésicos, antidepressivos tricíclicos e antipsicóticos, com os inibidores ECA, pode provocar uma redução adicional da tensão arterial (ver secção 4.4).

Medicamentos Anti-Inflamatórios Não-Esteróides (AINEs) incluindo os Inibidores Seletivos da Cicloxigenase-2 (COX-2)

Fármacos Anti-Inflamatórios Não-Esteróides (AINEs) incluindo os inibidores seletivos da cicloxigenase-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 recetores da angiotensina II, ou dos inibidores ECA, pode ser atenuado pelos AINEs, incluindo os inibidores seletivos da COX-2.

A administração concomitante de AINEs (incluindo os inibidores da COX-2) e antagonistas dos recetores 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 reações nitrito ídes (os sintomas incluem vermelhidão facial, náuseas, vômitos e hipotensão) em doentes em tratamento com ouro injetável (aurotiomalato de sódio) e tratamento concomitante com um inibidor ECA, incluindo o enalapril.

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 glicemia com risco de hipoglicemia. É mais provável que este efeito ocorra durante as primeiras semanas de tratamento combinado e em doentes com compromisso renal.
(ver secções 4.4 e 4.8).

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.

Inibidores de mTOR (p. ex., sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Os doentes em terapêutica concomitante com inibidores de mTOR podem ter risco acrescido de angioedema (consultar a secção 4.4).

Cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol)

Os doentes que tomam concomitantemente cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) podem ter risco acrescido de hipercalcemia (consultar a secção 4.4).

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Inibidores ECA (IECA):

A administração de IECA não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4). A administração de IECA está contraindicada 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 à terapêutica com IECA, durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez, está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em humanos (diminuição da função renal, oligoidrâmnio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3). Observou-se a ocorrência de oligoidrâmnio materno, presumivelmente por diminuição da função renal fetal, podendo resultar em contraturas dos membros, deformações craniofaciais e desenvolvimento pulmonar hipoplásico.

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

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

Amamentação

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 Bluepharma não está recomendada durante o aleitamento de lactentes pré-termo 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 Bluepharma pela mãe em aleitamento poderá ser considerada, se a terapêutica for necessária para a mãe e a criança for acompanhada, de modo a detetar efeitos adversos.

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 seguintes efeitos indesejáveis foram notificados com enalapril em estudos clínicos e no período pós-comercialização:

Tabela 3. Efeitos indesejáveis de enalapril

Classe do sistema de órgãos	Muito frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100, <1/10)	Pouco frequentes (≥1/1.000, <1/100)	Raros (≥1/10.000, <1/1.000)	Muito raros (<1/10.000)	Desconhecido (não pode ser calculado a)
-----------------------------	--------------------------	----------------------------	-------------------------------------	-----------------------------	-------------------------	---

			<1/100)		0)	partir dos dados disponíveis)
Doenças do sangue e do sistema linfático			Anemia (incluindo aplástica e hemolítica)	Neutropenia, diminuição da hemoglobina, diminuição do hematócrito, trombocitopenia, agranulocitose, depressão medular, pancitopenia, linfadenopatia, doenças autoimunes		
Doenças endócrinas						Síndrome de secreção inapropriada de hormona antidiurética (SIADH)
Doenças do metabolismo e da nutrição			Hipoglicemia (ver secção 4.4)			
Perturbações do foro psiquiátrico		Depressão	Confusão, nervosismo, insónia	Sonhos anómalos, distúrbios do sono		
Doenças do sistema nervoso	Tonturas	Cefaleia, síncope, alteração do paladar	Sonolência, parestesia, vertigens			
Afeções oculares	Visão turva					
Afeções do ouvido e do labirinto			Acufenos			
Cardiopatias		Dor torácica, alterações do ritmo, angina de peito, taquicardia	Palpitações, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral*, possivelmente secundário a			

			hipotensão excessiva em doentes de alto risco (ver secção 4.4)			
Vasculopatias		Hipotensão (incluindo hipotensão ortostática)	Afrontamento , hipotensão ortostática	Fenómeno de Raynaud		
Doenças respiratória, torácicas e do mediastino	Tosse	Dispneia	Rinorreia, faringite e rouquidão, broncospasmo /asma	Infiltrados pulmonares, rinite, alveolite alérgica/pneumonia eosinófila		
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Diarreia, dor abdominal	Íleos, pancreatite, vômitos, dispepsia, obstipação, anorexia, irritação gástrica, xerostomia, úlcera péptica	Estomatite/ úlcera aftosa, glossite	Angiedem a intestinal	
Afeções hepatobiliares				Insuficiência hepática, hepatite – hepatocelular ou colestática, hepatite incluindo necrose, colestase (incluindo icterícia)		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea, hipersensibilidade/edema angioneurótico: foi registado edema	Diaforese, prurido, urticária, alopecia	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, dermatite exfoliativa, necrólise epidérmica		Foi descrita uma sintomatologia complexa que pode incluir alguns ou a totalidade dos seguintes

		angioneurótico da face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe (ver secção 4.4)		tóxica, pênfigo, eritrodermite		sintomas: febre, serosite, vasculite, mialgia/miosite, artralgia/artrite, ANA positivo, elevações da VS, eosinofilia e leucocitose. Pode ocorrer erupção cutânea, fotossensibilização ou outras manifestações dermatológicas.
Afeções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e do osso			Espasmos musculares			
Doenças renais e urinárias			Disfunção renal, insuficiência renal, proteinúria	Oligúria		
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Impotência	Ginecomastia		
Perturbações gerais e alterações do local de administração	Astenia	Fadiga	Mal-estar, febre			
Exames complementares de diagnóstico		Hipercaliemia, aumento da creatinina sérica	Aumento da uremia, hiponatremia	Aumento das enzimas hepáticas, aumento da bilirrubina sérica		

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações 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 reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Existem dados limitados sobre a sobredosagem nos seres humanos. As características mais relevantes de sobredosagem notificadas até agora, foram hipotensão acentuada com início cerca de seis horas após a ingestão dos comprimidos, com bloqueio concomitante do sistema renina-angiotensina e estupor. Os sintomas associados à sobredosagem dos inibidores ECA podem incluir choque circulatório, distúrbios eletrolíticos, 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, na sequência da ingestão de 300 mg e 440 mg de enalapril, respetivamente.

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 objetivo de eliminar o maleato 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 secção 4.4). É indicado o tratamento com pacemaker para bradicardia resistente à terapêutica. Os sinais vitais, os eletrólitos séricos e concentrações da creatinina devem ser continuamente monitorizados.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.2.1 – Aparelho Cardiovascular. Anti-hipertensores. Modificadores do eixo renina angiotensina. Inibidores da enzima de conversão da angiotensina, Código ATC: C09A A02

Enalapril Bluepharma (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 catalisa 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 atividade 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 quininase II. Assim, o enalapril pode também bloquear a degradação da bradiquinina, um péptido vasodilatador potente. Contudo, continua por esclarecer o papel que esta ação desempenha no efeito terapêutico de enalapril.

Mecanismo de ação

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

Efeitos farmacodinâmicos

A administração de Enalapril Bluepharma a doentes com hipertensão resulta numa redução da tensão 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 tensão arterial para níveis ótimos pode necessitar de várias semanas de terapêutica. A retirada abrupta de enalapril não está associada a um rápido aumento da tensão arterial.

A inibição eficaz da atividade da ECA ocorre normalmente 2 a 4 horas após a administração oral de uma dose individual de enalapril. O início da atividade anti-hipertensora foi geralmente verificado ao fim de uma hora, atingindo o pico de redução da tensão 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 durante, pelo menos, 24 horas.

Nos estudos hemodinâmicos em doentes com hipertensão essencial, verificou-se que a redução da tensão arterial foi acompanhada por uma redução da resistência arterial periférica com um aumento do débito cardíaco e a alteração fraca ou inexistente da frequência cardíaca. Após a administração de enalapril 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 enalapril sobre a tensão arterial, quando administrado concomitantemente com diuréticos tiazídicos são pelo menos aditivos. Enalapril Bluepharma pode reduzir ou prevenir o desenvolvimento da hipocaliemia induzida pelas tiazidas.

Em doentes com insuficiência cardíaca medicados com digitálicos e diuréticos, o tratamento com enalapril por via oral ou injetável foi associado a uma diminuição da resistência periférica e da tensão arterial. O débito cardíaco aumentou, embora a frequência cardíaca (habitualmente elevada em doentes com insuficiência cardíaca) diminuísse. A tensão 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 ações 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 e sistólico ventricular esquerdo final, tendo também melhorado a fração 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 recetores da angiotensina II.

O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com antecedentes 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 recetores da angiotensina II.

Os inibidores da ECA, e os antagonistas dos recetores 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 recetores 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 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 (fração 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 tratamento com enalapril 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, $9-29\%$; $p < 0,001$).

População pediátrica

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 tensão arterial no vale com a administração de enalapril uma vez por dia foi dependente da dose. A eficácia anti-hipertensora dependente da dose do enalapril foi consistente em todos os subgrupos (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 eficácia anti-hipertensora consistente. 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

Absorção

O maleato de enalapril é rapidamente absorvido por via oral, com concentrações séricas máximas de enalapril ocorrendo em cerca de uma hora. Com base na recuperação urinária, a extensão da absorção de enalapril a partir do comprimido de administração oral de maleato de enalapril é de, aproximadamente, 60 %. A absorção de enalapril por via oral não é influenciada pela presença de alimentos no trato gastrointestinal.

Após a absorção oral, o enalapril é rápida e extensamente hidrolisado em enalaprilato, um potente inibidor da enzima de conversão da angiotensina. As concentrações séricas máximas de enalaprilato ocorrem cerca de 4 horas após uma dose oral de comprimidos de enalapril. A semivida efetiva da acumulação do enalaprilato, após doses orais múltiplas de enalapril, é de 11 horas. Em indivíduos com função renal normal, o estado estacionário das concentrações séricas de enalaprilato foi alcançado após 4 dias de tratamento.

Distribuição

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

Biotransformação

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

Eliminação

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

Compromisso 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 estacionário 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 semivida efetiva do enalaprilato, após doses múltiplas de maleato de enalapril, prolonga-se e o tempo para a obtenção do estado estacionário é mais demorado (ver 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 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 estacionário, a semivida média efetiva da acumulação do enalaprilato foi 14 horas.

Aleitamento

Após uma dose oral única de 20 mg em cinco mulheres puérperas, 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 detetado 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 detetados 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 detetado no leite no período de 24 horas foi de 1,44 $\mu\text{g/L}$ e de 0,63 $\mu\text{g/L}$, respetivamente.

Os níveis de enalaprilato no leite foram indetetáveis ($<0,2$ $\mu\text{g/L}$) 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.

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 carcinogénico. 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 o aleitamento. Demonstrou-se que o composto atravessa a placenta e é excretado no leite. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, como classe, demonstraram ser fetotóxicos (causando lesões e/ou morte ao feto) quando administrados no segundo ou terceiro trimestres.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sílica coloidal anidra
Amido pré-gelificado
Celulose microcristalina
Bicarbonato de sódio
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

36 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C. Proteger da luz e da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Material de acondicionamento primário: blisters de alumínio/alumínio.

Apresentações:

Enalapril Bluepharma 5 mg comprimidos: embalagens de 20, 60 e 100 comprimidos

Enalapril Bluepharma 20 mg comprimidos: embalagens de 30, 60 e 100 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bluepharma Genéricos – Comércio de Medicamentos, S.A.
São Martinho do Bispo
3045-016 Coimbra

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

Enalapril Bluepharma 5 mg comprimidos
Embalagem de 20 comprimidos – nº registo: 5152087
Embalagem de 60 comprimidos – nº registo: 5152186
Embalagem de 100 comprimidos – nº registo: 5152285

Enalapril Bluepharma 20 mg comprimidos
Embalagem de 30 comprimidos – nº registo: 5152384
Embalagem de 60 comprimidos – nº registo: 5917380
Embalagem de 100 comprimidos – nº registo: 5152483

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

Data da primeira autorização: 28 de Julho de 2004

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO