

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Enap H 10 mg/25 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat de Enap H 10 mg/25 mg conține maleat de enalapril 10 mg, echivalent cu 7,64 mg enalapril și hidroclorotiazidă 25 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

	Enap H 10 mg/25 mg
lactoză	114,02 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate rotunde, plate, de culoare galbenă, prevăzute cu o linie mediană pe una din fețe. Linia mediană nu este destinată ruperii comprimatului.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale în cazul eșecului terapeutic al monoterapiei cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Dozarea medicamentului se bazează în principal pe experiența clinică în utilizarea maleatului de enalapril.

Adulți

Hipertensiune arterială esențială

Doza uzuală este de un comprimat, o dată pe zi. Dacă este necesar, doza zilnică poate fi crescută la două comprimate, o dată pe zi.

Pentru majoritatea pacienților, administrarea a 20 mg (excepțional 40 mg) enalapril sau 50 mg de hidroclorotiazidă pe zi este suficientă, de aceea, nu se recomandă o doză mai mare de două comprimate Enap H 10 mg/25 mg. Dacă nu este obținut răspunsul terapeutic, se recomandă adăugarea unui al doilea medicament sau schimbarea tratamentului.

Tratament anterior cu diuretice

După administrarea dozei inițiale de Enap H 10 mg/25 mg poate apărea hipotensiune arterială simptomatică, mai ales la pacienții cu hipovolemie și/sau depleție de sodiu, rezultat al unui tratament anterior cu diuretice. Se recomandă întreruperea terapiei cu diuretic cu cel puțin 2-3 zile înainte de inițierea tratamentului cu Enap H 10 mg/25 mg.

Doze în insuficiența renală

Diureticele tiazidice pot să nu fie adecvate pentru pacienții cu insuficiență renală; sunt ineficiente la pacienții cu clearance-ul creatininei de 30 ml/min sau mai puțin (insuficiența renală moderată și severă). La pacienții cu clearance-ul creatininei între 30 ml/min și 80 ml/min, tratamentul trebuie inițiat cu o doză adecvată din substanțele active, administrate separat.

Utilizare la vârstnici

În studiile clinice, eficacitatea și tolerabilitatea asocierii maleatului de enalapril și hidroclorotiazidei au fost similare la pacienții hipertensivi tineri și vârstnici.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la copii și adolescenți.

Nu există limitări ale duratei tratamentului.

Mod de administrare

Administrare orală.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la maleat de enalapril, la hidroclorotiazidă, sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Antecedente de edem angioneurotic la administrarea de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA).
- Edem angioneurotic ereditar sau idiopatic.
- Hipersensibilitate la derivatele de sulfonamidă.
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei ≤ 30 ml/min).
- Anurie.
- Stenoză de arteră renală.
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Insuficiență hepatică severă.
- Administrarea concomitentă a Enap H 10 mg/25 mg cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și $1,73$ m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).
- Administrarea concomitentă cu terapia cu sacubitril/valsartan. Enap H 10 mg/25 mg nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore de la ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi și pct. 4.4 și 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Maleat de enalapril-Hidroclorotiazidă

Hipotensiune arterială și dezechilibru hidro-electrolitic

Similar altor antihipertensive, la unii pacienți poate apărea hipotensiune arterială simptomatică. Aceasta este observată rareori la pacienți cu hipertensiune arterială necomplicată, însă este probabilă în caz de dezechilibru hidroelectrolitic (hipovolemie, hiponatremie, alcaloză hipocloremică, hipomagnezemie sau hipokaliemie) care apare după un tratament anterior cu diuretice, după restricție de sare, dializă sau diaree sau vărsături intercurrente (vezi pct. 4.5 și 4.8). La acești pacienți electroliemia trebuie determinată la intervale adecvate.

O atenție deosebită trebuie acordată tratamentului pacienților cu ischemie cardiacă sau boli cerebrovasculare, deoarece scăderea excesivă a tensiunii arteriale poate determina infarct de miocard sau accident vascular cerebral. La pacienții hipertensivi cu insuficiență cardiacă, cu sau fără insuficiență renală asociată, a fost observată hipotensiune arterială simptomatică. Este cel mai probabil ca aceasta să apară la pacienții cu grade mai severe de insuficiență cardiacă, reflectată prin utilizarea unor doze mari de diuretice de ansă, hiponatremie sau insuficiență renală funcțională. La acești pacienți tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală, iar pacienții trebuie urmăriți îndeaproape ori de câte ori doza de Enap H 10 mg/25 mg și/sau diuretic este ajustată. Considerații similare se pot aplica la pacienții cu boală cardiacă ischemică sau afecțiuni cerebrovasculare, la care o scădere excesivă a tensiunii arteriale poate duce la infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

Dacă apare hipotensiunea arterială, pacientul va fi plasat în poziție culcată, cu capul pe o pernă joasă și, dacă este nevoie, se va corecta volumul plasmatic prin perfuzie cu soluție de ser fiziologic. Hipotensiunea arterială tranzitorie nu constituie o contraindicație a continuării tratamentului. După corectarea presiunii sanguine și a volumului plasmatic, terapia poate fi reluată cu doze reduse (eventual doar cu o singură substanță activă). La unii pacienți cu insuficiență cardiacă, care au o tensiune arterială normală sau mică, o scădere suplimentară a tensiunii arteriale sistemice poate să apară la utilizarea Enap H 10 mg/25 mg. Acest efect este previzibil și, de obicei, nu reprezintă un motiv de întrerupere a tratamentului. Dacă hipotensiunea arterială devine simptomatică, poate fi necesară reducerea dozei și/sau întreruperea diureticului și/sau a tratamentului cu Enap H 10 mg/25 mg.

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

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

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

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

Insuficiență renală

S-a raportat apariția insuficienței renale asociată tratamentului cu enalapril, în special la pacienții cu insuficiență cardiacă severă sau afecțiuni renale preexistente, inclusiv stenoză de arteră renală. Dacă este diagnosticată prompt și tratată corespunzător, insuficiența renală asociată tratamentului cu enalapril este, de obicei, reversibilă. Enap H 10 mg/25 mg nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei <80 ml/min și >30 ml/min) până când doza de enalapril care poate fi administrată în monoterapie este aceeași cu doza prezentă în această asociere (vezi pct. 4.2).

La unii pacienți hipertensivi fără afectare renală pre-existentă aparentă, a apărut creșterea uremiei și a creatininei, în cazul administrării concomitente de enalapril și diuretic (vezi pct. 4.4). În acest caz, tratamentul cu Enap H 10 mg/25 mg trebuie întrerupt. Această situație poate apărea în caz de stenoză de arteră renală (vezi „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”, „Maleat de enalapril”, „Hipertensiune arterială renovasculară” la pct. 4.4).

Hiperkaliemie

Asocierea enalaprilului și a unui diuretic în doză scăzută nu poate exclude apariția hiperkaliemiei (vezi „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”, „Maleat de enalapril”, „Hiperkaliemie” la pct. 4.4).

Litiu

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

Lactoză

Enap H 10 mg/25 mg conține mai puțin de 200 mg lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la copii și adolescenți.

Maleat de enalapril

Stenoză aortică/cardiomiopatie hipertrofică

Similar altor vasodilatatoare, inhibitorii ECA trebuie administrați cu precauție la pacienții cu obstrucție ventriculară stângă și evitați în caz de șoc cardiogen și obstrucție semnificativă hemodinamic.

Insuficiență a funcției renale

În timpul utilizării enalaprilului a fost raportată insuficiență renală, mai ales la pacienții cu insuficiență cardiacă severă sau disfuncție renală preexistentă, inclusiv stenoză de arteră renală. Dacă este diagnosticată prompt și tratată adecvat, insuficiența renală asociată terapiei cu enalapril este, de obicei, reversibilă (vezi pct. 4.2 și „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”, „Maleat de enalapril - Hidroclorotiazidă”, „Insuficiență a funcției renale” la pct. 4.4).

Hipertensiune renovasculară

La unii pacienți cu stenoză bilaterală de arteră renală sau stenoza arterei renale pe rinichi unic funcțional, tratați cu inhibitori ECA, crește riscul apariției hipotensiunii arteriale și al insuficienței renale, reversibilă la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.3). Pierderea funcției renale se poate exprima prin modificări ușoare ale creatininemiei. La acești pacienți, tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală atentă și sub monitorizarea funcției renale.

Transplant renal

Nu există experiență clinică privind administrarea de enalapril la pacienții cu transplant renal recent. De aceea, tratamentul cu enalapril nu este recomandat.

Pacienți hemodializați

Utilizarea enalaprilului nu este indicată la pacienții cu insuficiență renală care necesită dializă. La pacienții dializați cu membrane cu flux înalt (cum este AN 69) și tratați concomitent cu un inhibitor ECA, au apărut reacții de hipersensibilitate anafilactoide (edem facial, eritem tranzitoriu, hipotensiune arterială și dispnee). De aceea, această asociere trebuie evitată. Dacă hemodializa este necesară, pacientul trebuie întâi trecut pe altă clasă de medicament, adecvată indicației clinice sau trebuie utilizat un alt tip de membrană de dializă.

Insuficiență hepatică

Rareori, inhibitorii ECA au fost asociați cu apariția unui sindrom ce debutează cu icter colestatic sau hepatită și evoluează spre necroză hepatică fulminantă și, uneori, spre deces. Mecanismul acestui sindrom este necunoscut. Pacienții în tratament cu inhibitori ECA, la care apare icter sau apar creșteri importante ale concentrației plasmatice a enzimelor hepatice, trebuie să întrerupă administrarea inhibitorului ECA și să fie monitorizați (vezi „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”, „Hidroclorotiazidă”, „Boală hepatică” la pct. 4.4).

Neutropenie/Agranulocitoză

La pacienții în tratament cu inhibitori ECA au fost raportate neutropenie/agranulocitoză, trombocitopenie și anemie. La pacienții cu funcție renală normală și fără factori de risc, neutropenia apare rareori. Enalaprilul trebuie utilizat cu precauție extremă la pacienții cu boli vasculare de colagen, în terapie imunodepresivă, tratament cu alopurinol sau procainamidă sau o asociere a acestor factori de risc, în special în cazul unei disfuncții renale preexistente. Unii dintre acești pacienți dezvoltă infecții severe care, în unele cazuri, nu răspund la tratament antibiotic intensiv. Dacă se utilizează enalapril la acești pacienți, se recomandă monitorizarea periodică a numărului de leucocite, iar pacienții sunt sfătuiți să raporteze orice semn de infecție.

Hiperkaliemie

Inhibitorii ECA pot provoca hiperkaliemie deoarece inhibă eliberarea aldosteronului. Efectul nu este, de obicei, semnificativ la pacienții cu funcție renală normală. Factorii de risc pentru apariția hiperkaliemiei includ: insuficiența renală, agravarea funcției renale, vârsta (>70 ani), diabetul zaharat, afecțiunile intercurrente, în particular deshidratarea, decompensarea cardiacă acută, acidoza metabolică și utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul (de exemplu, spironolactonă, epleronă, triamteren sau amilorid), pacienți care iau suplimente alimentare cu potasiu sau înlocuitori de sare cu potasiu, pacienți care iau medicamente care produc o creștere a potasemiei (de exemplu, heparină, trimetoprim sau cotrimoxazol, cunoscute și sub denumirea de trimetoprim/sulfametoxazol și, în special antagoniști ai aldosteronului sau blocanților receptorilor de angiotensină). Utilizarea suplimentelor alimentare cu potasiu, a diureticelor care economisesc potasiul sau a înlocuitorilor de sare cu potasiu, în special la pacienții cu funcție renală alterată, poate duce la creșterea semnificativă a potasemiei. Hiperkaliemia poate determina aritmii severe, uneori fatale. Diureticele care economisesc potasiul și blocantele receptorilor pentru angiotensină ar trebui utilizate cu prudență la pacienții cărora li se administrează inhibitori ECA, cu monitorizarea nivelului de potasiu seric și a funcției renale (vezi pct. 4.5).

Hipoglicemie

La pacienții cu diabet zaharat tratați cu antidiabetice orale sau insulină, care încep un tratament cu inhibitor ECA trebuie monitorizată cu atenție apariția hipoglicemiei, în special în primele luni ale utilizării asociate (vezi „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”, „Hidroclorotiazidă”, „Efecte metabolice și endocrine” la pct. 4.4 și 4.5).

Hipersensibilitate/angioedem

În timpul tratamentului cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, inclusiv cu maleat de enalapril, poate apărea, rareori, angioedemul feței, al extremităților, buzelor, limbii, gotei și/sau laringelui. Aceste reacții pot apărea în orice moment al tratamentului. Dacă apare angioedemul, tratamentul cu Enap H 10 mg/25 mg trebuie întrerupt imediat și pacientul trebuie monitorizat până la vindecare. Pacientul nu trebuie externat înaintea dispariției totale a simptomatologiei. Chiar și în cazul în care apare numai edem lingual, fără tulburări respiratorii, pacienții pot necesita monitorizare prelungită, deoarece tratamentul cu antihistaminice și corticosteroizi poate fi insuficient.

Foarte rar, datorită angioedemului asociat cu edem laringian sau lingual, au fost raportate decese. Angioedemul laringian poate fi fatal. Angioedemul lingual, glotic sau laringian, care poate determina obstrucție respiratorie, trebuie tratat imediat cu adrenalină (administrare subcutanată de 0,3 ml până la 0,5 ml soluție de adrenalină 1:1000) și/sau trebuie asigurată permeabilitatea căilor respiratorii.

La pacienții de rasă neagră în tratament cu inhibitori ECA apare o incidență crescută de angioedem, comparativ cu pacienții de altă rasă. Totuși, în general, se pare că la persoanele de rasă neagră există un risc crescut de angioedem.

Pacienții cu antecedente de angioedem nerelaționat terapiei cu inhibitor ECA prezintă un risc crescut de angioedem în timpul tratamentului cu un inhibitor ECA (vezi pct. 4.3).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată, datorită riscului crescut de angioedem. Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de enalapril/hidroclorotiazidă. Tratamentul cu enalapril/hidroclorotiazidă nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu inhibitori ai racecadotrilului, inhibitori ai mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptină poate determina un risc crescut de angioedem (de exemplu, umflarea căilor respiratorii sau a limbii, cu sau fără tulburări respiratorii) (vezi pct. 4.5). Se recomandă prudență la inițierea tratamentului cu racecadotril, inhibitori ai mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin la un pacient la care deja se administrează un inhibitor ECA.

Reacții anafilactoide în timpul desensibilizării

Pacienții care utilizează inhibitori ECA pot avea rareori reacții alergice cu risc vital (anafilactoide) în timpul procedurilor de desensibilizare la venin de viespe sau albină. Aceste reacții pot fi evitate prin întreruperea temporară a terapiei cu inhibitor ECA înaintea fiecărei proceduri de desensibilizare.

Reacții anafilactoide în timpul LDL aferezei

Rareori, la pacienții în tratament cu inhibitori ECA pot apărea reacții alergice anafilactoide, cu risc vital în timpul aferezei lipoproteinelor cu densitate scăzută (LDL afereză) cu sulfat de dextran. Aceste reacții pot fi evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitor ECA înainte fiecărei afereze.

Tuse

În timpul tratamentului cu inhibitori ECA poate apărea o tuse persistentă, uscată, neproductivă, care dispare la întreruperea tratamentului. Aceasta trebuie luată în considerare în cadrul diagnosticului diferențial al tusei.

Intervenție chirurgicală/anestezie

La pacienții care suferă o intervenție chirurgicală majoră sau efectuează o anestezie cu medicamente care determină hipotensiune arterială, enalaprilul poate bloca secreția secundară de angiotensină II, datorată eliberării compensatorii de renină. Dacă în urma acestui mecanism apare hipotensiune arterială, aceasta poate fi corectată prin expansiune volemică (vezi pct. 4.5).

Sarcina

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

Diferențe etnice

Similar altor inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, enalaprilul pare mai puțin eficient în scăderea tensiunii arteriale la persoanele de rasă neagră, comparativ cu cele de altă rasă, posibil datorită prevalenței mai mari a stărilor clinice cu renină scăzută la populația hipertensivă de rasă neagră.

Hidroclorotiazidă

Insuficiența funcției renale

Diureticele tiazidice pot fi mai puțin adecvate la pacienții cu insuficiență renală; nu sunt eficiente la cei cu valori ale clearance-ului creatininei de 30 ml/min (0,5 ml/s) sau mai puțin (cum sunt în insuficiență renală moderată și severă) (vezi pct. 4.2 și „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”, „Maleat de enalapril-Hidroclorotiazidă”, „Disfuncție renală”; „Maleat de enalapril”, „Insuficiența funcției renale” la pct. 4.4).

Enap H 10 mg/25 mg nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei ≤ 80 ml/min), până când titrarea componentelor individuale demonstrează necesitatea dozelor prezente în combinație.

Boală hepatică

Tiazidele trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu disfuncție hepatică sau boală hepatică evolutivă, deoarece modificări minore ale echilibrului electrolitic pot determina comă hepatică (vezi „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”, „Maleat de enalapril”, „Insuficiență hepatică” la pct. 4.4).

Efecte metabolice și endocrine

Tratamentul cu tiazide poate determina tulburări ale toleranței la glucoză. Poate fi necesară ajustarea antidiabeticului, inclusiv a insulinei (vezi „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”, „Maleat de enalapril”, „Pacienți diabetici” la pct. 4.4).

Terapia cu tiazide poate fi asociată cu creșteri ale colesterolemiei și trigliceridemie; totuși, la utilizarea unor doze scăzute (12,5 mg) de hidroclorotiazidă, a fost raportat un efect minim sau inexistent. În plus, în studiile clinice cu 6 mg de hidroclorotiazidă nu au fost raportate efecte clinice semnificative asupra concentrațiilor plasmatiche de glucoză, colesterol, trigliceride, sodiu, magneziu sau potasiu.

La anumiți pacienți, terapia cu tiazide poate determina hiperuricemie și/sau gută. Acest efect asupra hiperuricemiei pare dependent de doză și, la doza de 6 mg hidroclorotiazidă, nu este semnificativ clinic. În plus, enalaprilul poate crește excreția urinară de acid uric, în acest mod atenuând efectul hiperuricemic al hidroclorotiazidei.

Similar oricărui pacient cu terapie diuretică, trebuie determinată periodic electrolitemia, la intervale adecvate.

Tiazidele (incluzând hidroclorotiazida) pot determina dezechilibru hidroelectrolitic (hipokalemie, hiponatremie și alcaloză hipocloremică). Semnele clinice ale dezechilibrului hidroelectrolitic sunt xerostomie, sete, slăbiciune, letargie, somnolență, agitație, durere sau crampe musculare, fatigabilitate musculară, hipotensiune arterială, oligurie, tahicardie și tulburări gastrointestinale, cum sunt greață și vărsături.

Cu toate că hipokalemia poate apărea în timpul terapiei cu diuretice tiazidice, administrarea concomitentă de enalapril poate reduce hipokaliemia indusă de diuretic. Riscul hipokaliemiei este cel mai mare la pacienții cu ciroză hepatică, la pacienții cu diureză intensă, la cei cu aport oral neadecvat de electroliți și la pacienții cu terapie concomitentă cu corticosteroizi sau ACTH (vezi pct. 4.5).

În caz de caniculă, la pacienții cu edeme poate apărea hiponatremie. Deficitul de clor este, în general, ușor și nu necesită, de obicei, tratament.

Tiazidele pot scădea excreția urinară a calciului și determină creșteri intermitente și ușoare ale calcemiei. O creștere marcată a calcemiei poate fi determinată de o hiperparatiroidie mascată. Înaintea efectuării testelor funcționale paratiroidiene, tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt.

S-a demonstrat că tiazidele cresc excreția urinară de magneziu, ceea ce poate determina hipomagnezemie.

Teste anti-doping

Hidroclorotiazida din acest medicament poate determina pozitivarea rezultatelor analitice ale testului anti-doping.

Hipersensibilitate

La pacienții care utilizează diuretice tiazidice pot apărea reacții de hipersensibilitate, atât în prezența, cât și în absența unui istoric de alergie sau astm bronșic. De asemenea, a fost raportată exacerbarea sau activarea unui lupus eritematos sistemic.

Cancer cutanat de tip non-melanom

A fost observat un risc crescut de cancer cutanat de tip non-melanom (non-melanoma skin cancer – NMSC) [carcinom cu celule bazale (BCC) și carcinom cu celule scuamoase (SCC)] asociat cu expunerea la creșterea dozei cumulative de hidroclorotiazidă (HCTZ) în două studii epidemiologice bazate pe Registrul Național de Cancer din Danemarca. Efectele de fotosensibilizare ale HCTZ ar putea constitui un mecanism posibil pentru NMSC.

Pacienții tratați cu HCTZ trebuie să fie informați cu privire la riscul de NMSC și să li se recomande să își examineze regulat pielea pentru depistarea oricărui leziuni noi și să raporteze imediat orice leziuni cutanate suspecte. Pentru a minimiza riscul de cancer cutanat, pacienților trebuie să li se recomande posibilele măsuri preventive, cum ar fi expunerea limitată la lumina solară și la razele UV și, în cazul expunerii, utilizarea unei protecții adecvate. Leziunile cutanate suspecte trebuie examinate imediat, examinarea putând include investigații histologice și biopsii. De asemenea, poate fi necesară reconsiderarea utilizării HCTZ la pacienții diagnosticați anterior cu NMSC (vezi și pct. 4.8).

Toxicitate respiratorie acută

După administrarea de hidroclorotiazidă au fost raportate cazuri grave, foarte rare, de toxicitate respiratorie acută, inclusiv sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA). Edemele pulmonare apar de obicei în decurs de câteva minute până la câteva ore de la administrarea de hidroclorotiazidă. La debut, simptomele includ dispnee, febră, deteriorare pulmonară și hipotensiune. Dacă se suspectează diagnosticul de SDRA, trebuie retras Enap H 10 mg/25 mg și trebuie administrat tratament adecvat. Hidroclorotiazida este contraindicată la pacienții care au prezentat anterior SDRA în urma administrării de hidroclorotiazidă.

Efuziune coroidiană, miopie acută și glaucom secundar cu unghi închis

Sulfonamidele sau derivatele de sulfonamidă pot provoca o reacție idiosincronică ce duce la efuziune coroidiană cu defect de câmp vizual, miopie tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Simptomele includ

scădere a vederii sau durere oculară, cu debut acut, și pot apărea în decurs de câteva ore până la o săptămână de la administrarea medicamentului. Glaucomul acut cu unghi închis netratat poate duce la pierderea permanentă a vederii. Tratamentul primar constă în întreruperea cât mai rapidă a administrării medicamentului. Dacă presiunea intraoculară rămâne necontrolată, pot fi luate prompt în considerare tratamente medicale sau chirurgicale. Factorii de risc pentru apariția glaucomului acut cu unghi închis pot include antecedente alergice la sulfonamidă sau penicilină.

Informații importante privind unele componente ale Enap H 10 mg/25 mg

Enap H 10 mg/25 mg conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Enap H 10 mg/25 mg conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Maleat de enalapril-Hidroclorotiazidă

Alte antihipertensive

Utilizarea concomitentă a acestor medicamente poate crește efectele hipotensive ale enalaprilului și hidroclorotiazidei. Utilizarea concomitentă de nitroglicerină și a altor nitrați sau a altor vasodilatatoare poate scădea suplimentar tensiunea arterială.

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

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

Litiu

Utilizarea concomitentă de diuretice, inhibitori ECA și litiu poate duce la intoxicație cu litiu, deoarece enalaprilul și hidroclorotiazida reduc excreția litiului. Utilizarea concomitentă a diureticelor tiazidice poate determina creșterea suplimentară a litemiei și a riscului de toxicitate a litiului, determinat de utilizarea inhibitorilor ECA.

Utilizarea Enap H 10 mg/25 mg și litiu nu este recomandată, însă, dacă asocierea este necesară, se vor monitoriza cu atenție concentrațiile plasmatice ale litiului (vezi pct. 4.4). Înainte de utilizare, trebuie consultată documentația de prescriere a preparatelor care conțin litiu.

Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei-2 (COX-2)

Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitorii selectivi ai ciclooxigenazei-2 (inhibitori ai COX-2) pot diminua efectul antihipertensiv al unui inhibitor ECA sau efectele diuretice, natriuretice și antihipertensive ale diureticelor. Prin urmare, efectul antihipertensiv al antagoniștilor receptorilor angiotensinei II sau al inhibitorilor ECA poate fi diminuat de AINS, inclusiv de inhibitorii selectivi ai COX-2. Administrarea concomitentă a AINS (inclusiv inhibitorii COX-2) și a antagoniștilor receptorilor angiotensinei II sau inhibitorilor ECA exercită un efect aditiv asupra creșterii potasemiei și pot determina deteriorarea funcției renale, în special la pacienții cu funcția renală afectată. Aceste efecte sunt, de obicei, reversibile. Rar, poate să apară insuficiență renală acută, în special la pacienții cu afectare a funcției renale (cum sunt vârstnicii și pacienții cu depleție de volum, inclusiv cei care utilizează tratament diuretic). Prin urmare, această combinație trebuie administrată cu precauție la pacienții cu funcția renală afectată.

Maleat de enalapril

Diuretice care economisesc potasiul sau suplimente cu potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu

Efectul de scădere a concentrațiilor potasiului determinat de diureticele tiazidice este, de obicei, atenuat, de efectul enalaprilului. Deși potasiul seric rămâne, de obicei, în limite normale, la anumiți pacienți tratați cu enalapril poate apărea hiperkaliemie.

Diureticele care economisesc potasiul (de exemplu, spironolactonă, triamterenă sau amiloridă), suplimente cu potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu pot duce la hiperkaliemie, în special la pacienții cu funcție renală afectată. De asemenea, trebuie avut grijă când enalaprilul este administrat concomitent cu alți agenți care cresc potasiul seric, cum ar fi trimetoprimul și cotrimoxazolul (trimetoprim/sulfametoxazol), deoarece trimetoprimul este cunoscut că acționează ca un diuretic care economisește potasiul, cum ar fi amiloridul. Prin urmare, nu se recomandă combinarea enalaprilului cu medicamentele menționate mai sus. Dacă este indicată utilizarea concomitentă, acestea trebuie utilizate cu prudență și cu monitorizarea frecventă a potasiului seric (vezi pct. 4.4).

Diuretice (tiazidice sau de ansă)

Tratamentul anterior cu doze mari de diuretice poate determina hipovolemie și risc de hipotensiune arterială la inițierea tratamentului cu enalapril (vezi pct. 4.2 și 4.4). Efectele hipotensive pot fi reduse prin întreruperea diureticului sau creșterea aportului de lichide sau sare.

Antidepresive triciclice/antipsihotice/anestezice

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

Sacubitril/valsartan

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată, deoarece crește riscul de angioedem (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Racecadotril, inhibitori mTOR (de exemplu, temsirolimus, sirolimus, everolimus) și vildagliptin

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

Simpatomimetice

Simpatomimeticele pot reduce efectele antihipertensive ale inhibitorilor ECA; pacienții trebuie monitorizați cu atenție până la obținerea efectului anticipat.

Alcool

Alcoolul potențează efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA.

Antidiabetice

Studiile epidemiologice au sugerat că administrarea concomitentă de inhibitori ECA și antidiabetice (insuline, hipoglicemizante orale) poate potența efectul de scădere a glicemiei, cu risc de hipoglicemie. Acest fenomen este mai probabil în primele săptămâni de tratament combinat, la pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Acid acetilsalicilic, trombolitice și beta-blocante

Enalaprilul poate fi administrat în siguranță în asocieră cu acidul acetilsalicilic (în doze cardiologice), cu tromboliticele și beta-blocantele.

Aur

La pacienții în tratament cu preparate injectabile cu aur (aurotiomalat de sodiu) și administrare concomitentă de inhibitor ECA, inclusiv enalapril, au fost raportate rareori reacții nitritoide (cu simptome ca eritem facial, greață, vărsături și hipotensiune arterială).

Co-trimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol)

Pacienții tratați concomitent cu cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) pot prezenta un risc crescut de hiperkaliemie (vezi pct. 4.4).

Ciclosporină

În timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA cu ciclosporină pot apărea hiperkaliemii. Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice de potasiu.

Heparină

În timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA cu heparină pot apărea hiperkaliemii. Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice de potasiu.

Hidroclorotiazidă

Relaxante musculare nedepolarizante

Diureticele tiazidice pot crește efectul tubocurarinei.

Alcool, barbiturice sau analgezice opioide

Poate apărea potențarea hipotensiunii arteriale ortostatice.

Antidiabetice (orale și insulină)

Utilizarea concomitentă a antidiabeticelor și diureticelor tiazidice poate necesita ajustarea dozei medicamentului antidiabetic (vezi pct.4.4 și 4.8).

Rășini de tip colestiramină și colestipol

Rășinile schimbătoare de anioni pot reduce absorbția hidroclorotiazidei. Dozele unice de colestiramină sau colestipol reduc absorbția hidroclorotiazidei din tractul gastrointestinal cu 85% și, respectiv, 43%.

Lărgirea intervalului QT (de exemplu, chinidină, procainamidă, amiodaronă, sotalol)

Creșterea riscului de torsadă a vârfurilor.

Glicozide digitalice

Hipokaliemia poate sensibiliza sau crește răspunsul miocardului la efectele toxice ale digitalei (de exemplu, crește iritabilitatea ventriculară).

Corticosteroidi, ACTH

Utilizarea concomitentă cu diureticele tiazidice determină creșterea depleției electroliților, în particular, determină hipokaliemie.

Diuretice kaliuretice (de exemplu, furosemid), carbenoxolon sau abuz de laxative

Hidroclorotiazida poate crește pierderile de potasiu și/sau magneziu.

Amine presoare (de exemplu, adrenalină)

Tiazidele pot scădea efectul aminelor presoare, însă nu suficient pentru a le exclude din uz (vezi pct.4.5).

Citostatice (de exemplu, ciclofosfamidă, metotrexat)

Tiazidele pot reduce excreția renală de citostatice și potențază efectul lor mielodepresiv.

Copii și adolescenți

Studii de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Inhibitori ECA

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

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

În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu IECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ.

Se cunoaște faptul că tratamentul cu IECA în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină are efecte fetotoxice la om (scăderea funcției renale, oligohidroamnios, întârziere în osificarea craniului) și induce toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) (vezi pct. 5.3). A apărut oligohidramnios matern, reprezentând, probabil, afectarea funcției renale fetale, care poate duce la contracturi ale membrelor, deformări craniofaciale și hipoplazie pulmonară.

Dacă expunerea la IECA a avut loc în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă monitorizarea ecografică a funcției renale și a craniului. Nou-născuții și sugarii ai căror mame au utilizat IECA trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi, de asemenea, pct. 4.3 și 4.4).

Hidroclorotiazidă

Există date limitate asupra utilizării hidroclorotiazidei în sarcină, în special în primul trimestru. Datele obținute din studiile cu animale sunt insuficiente. Hidroclorotiazida trece bariera placentară. Datorită mecanismului de acțiune farmacologică al hidroclorotiazidei, utilizarea acesteia în al doilea și al treilea de sarcină poate afecta circulația fetoplacentară și poate determina efecte fetale și neonatale, cum sunt icterul, dezechilibrul electrolitic și trombocitopenia.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată în cazul edemelor din sarcină, hipertensiunii arteriale gestaționale și în preeclampsie, datorită riscului de scădere a volumului plasmatic și al perfuziei placentare, fără să prezinte vreun efect benefic asupra evoluției bolii.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată în tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la femeile gravide, decât în cazuri rare, când nu se poate efectua alt tratament.

Alăptarea

Enalapril

Datele farmacocinetice limitate indică existența concentrațiilor foarte mici în laptele matern (vezi pct. 5.2). Deși aceste concentrații par să fie irelevante din punct de vedere clinic, utilizarea Enap H 10 mg/25 mg în timpul alăptării nu este recomandată în cazul prematurilor și nici în primele săptămâni după naștere, datorită riscului ipotetic de reacții adverse cardio-vasculare și renale, precum și datorită faptului că nu există suficientă experiență clinică. În cazul sugarilor mai mari, utilizarea Enap H 10 mg/25 mg de către mamele care alăptează poate fi luată în considerare dacă acest tratament este necesar pentru mamă, iar copilul va fi supravegheat pentru a observa apariția oricărei reacții adverse.

Hidroclorotiazidă

Hidroclorotiazida se excretă în laptele uman în cantități mici. Tiazidele care în doze mari provoacă diureză intensă, pot inhiba secreția de lapte. Utilizarea Enap H 10 mg/25 mg în timpul alăptării nu este recomandată. Dacă Enap H 10 mg/25 mg este utilizat în timpul alăptării, dozele trebuie menținute cât mai scăzute posibil.

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

De regulă, Enap H 10 mg/25 mg nu afectează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor, trebuie luat în considerare faptul că, ocazional, la utilizarea medicamentului, pot apărea amețeli și astenie (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Enap H 10 mg/25 mg este, de obicei, bine tolerat. În studiile clinice, reacțiile adverse au fost, în general, ușoare și tranzitorii, iar în cele mai multe cazuri, nu au necesitat întreruperea tratamentului.

Cele mai frecvente efecte adverse raportate în timpul studiului clinic cu Enap H 10 mg/25 mg au fost cefalee și tuse.

Următoarele reacții adverse au fost raportate pentru enalapril/hidroclorotiazidă sau individual, pentru enalapril sau hidroclorotiazidă, în timpul studiilor clinice sau după punerea pe piață a medicamentului:

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

- Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$)
- Foarte rare ($< 1/10\ 000$)
- Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

Frecvența reacțiilor adverse pe aparate, sisteme și organe:

Tulburări hematologice și limfatice

- mai puțin frecvente: anemie (inclusiv anemie aplastică și hemolitică);
- rare: neutropenie, scăderi ale hemoglobinemiei și hematocritului, trombocitopenie, agranulocitoză, leucopenie, pancitopenie, limfadenopatie, boli autoimune, mielodepresie.

Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)

- cu frecvență necunoscută: cancer cutanat de tip non-melanom (carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase)¹.

Tulburări endocrine

- cu frecvență necunoscută: sindrom de secreție neadecvată a hormonului antidiuretic (SIADH).

Tulburări metabolice și de nutriție

- frecvente: hipokaliemie, creșteri ale concentrațiilor plasmatice de colesterol, trigliceride, hiperuricemie;
- mai puțin frecvente: hipoglicemie (vezi pct. 4.4), hipomagnezemie, gută**;
- rare: creșterea glicemiei;
- foarte rare: hipercalcemie (vezi pct. 4.4).

Tulburări ale sistemului nervos

- frecvente: cefalee;
- mai puțin frecvente: parestezii, vertij;
- rare: pareză (datorită hipokaliemiei).

Tulburări psihice

- frecvente: depresie, sincopă, disgeuzie;
- mai puțin frecvente: confuzie, somnolență, insomnie, nervozitate, scăderea libidoului**;
- rare: vise anormale, tulburări ale somnului.

Tulburări oculare

- foarte frecvente: vedere încețoșată;
- cu frecvență necunoscută: efuziune coroidiană.

Tulburări acustice și vestibulare

- mai puțin frecvente: tinitus.

Tulburări cardiace

- foarte frecvente: amețeli;
- frecvente: tulburări ale ritmului cardiac, angină pectorală, tahicardie;
- mai puțin frecvente: eritem tranzitor, palpitații, infarct miocardic, posibil secundar hipotensiunii arteriale excesive la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4).

Tulburări vasculare

- frecvente: hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică;
- mai puțin frecvente: accident vascular cerebral*, posibil secundar hipotensiunii arteriale excesive la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4);
- rare: sindrom Raynaud.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

- foarte frecvente: tuse;
- frecvente: dispnee;
- mai puțin frecvente: rinoree, dureri faringiene și disfonie, bronhospasm/astm bronșic;
- rare: infiltrate pulmonare, detresă respiratorie (incluzând pneumonie și edem pulmonar), rinită, alveolită alergică/pneumonie eozinofilică;
- sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA) (vezi punctul 4.4).

Tulburări gastro-intestinale

- foarte frecvente: greață;
- frecvente: diaree, durere abdominală;
- mai puțin frecvente: ileus, pancreatită, vărsături, dispepsie, ulcer peptic, flatulență**, constipație, anorexie, iritație gastrică, xerostomie;
- rare: stomatită/ulcerații aftoase, glosită;
- foarte rare: angioedem intestinal.

Tulburări hepatobiliare

- rare: insuficiență hepatică, necroză hepatică (cu potențial letal), hepatită – fie hepatocelulară sau colestatică, icter, colecistită (în particular, la pacienții cu litiază biliară preexistentă).

Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

- frecvente: erupție cutanată tranzitorie (exantem), hipersensibilitate/edem angioneurotic: la nivelul feței, extremităților, buzelor, limbii, glotei și/sau laringelui (vezi pct. 4.4);
- mai puțin frecvente: prurit, perspirație, urticarie, alopecie;
- rare: eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, dermatită exfoliativă, necroliză toxică epidermică, purpură, lupus eritematos cutanat, eritrodermie, pemfigus.

A fost raportat un sindrom complex: hipertermie, serozită, vasculită, mialgie/miozită, artralgie/artrită, ANA pozitiv, creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH), eozinofilie și leucocitoză. Mai pot apărea erupție cutanată tranzitorie, fotosensibilitate sau alte manifestări dermatologice.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

- frecvente: spasme musculare†;
- mai puțin frecvente: artralgie**.

Tulburări renale și ale căilor urinare

- mai puțin frecvente: disfuncție renală, insuficiență renală, proteinurie;
- rare: oligurie, nefrită interstițială.

Tulburări ale aparatului genital și sânului

- mai puțin frecvente: impotență;
- rare: ginecomastie.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

- foarte frecvente: astenie;
- frecvente: toracalgie, fatigabilitate;
- mai puțin frecvente: indispoziție, hipertermie.

Investigații diagnostice

- frecvente: hiperkaliemie, creșterea creatininemiei;
- mai puțin frecvente: creșterea uremiei, hiponatremie;
- rare: creșterea nivelului plasmatic al enzimelor hepatice și a bilirubinemiei.

* Incidența este comparabilă la grupul placebo și grupurile de control active din studiile clinice.

**Numai pentru doze de hidroclorotiazidă de 12,5 mg și 25 mg.

† Crampele musculare sunt *frecvente* la doze de hidroclorotiazidă de 12,5 mg și 25 mg; la doza de 6 mg, frecvența este mai scăzută (*mai puțin frecvente*).

¹Cancer cutanat de tip non-melanom: Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asocierie între HCTZ și NMSC dependentă de doza cumulativă (vezi și pct. 4.4 și 5.1).

Dacă apar reacții adverse severe, tratamentul trebuie întrerupt.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478 - RO

e-mail: adr@anm.ro

website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Nu există informații specifice privind tratamentul supradozajului cu Enap H 10 mg/25 mg. Tratamentul cu Enap H 10 mg/25 mg trebuie întrerupt și pacientul trebuie observat cu atenție. Primele măsuri includ inducerea emezei și/sau lavaj gastric pentru eliminarea imediată a medicamentului ingerat. Tratamentul este simptomatic și de suport al funcțiilor vitale – măsurile generale de corecție a deshidratării, dezechilibrului electrolitic și a hipotensiunii arteriale.

Maleat de enalapril

Simptome

Cel mai frecvent semn al supradozajului este hipotensiunea arterială, care începe la aproximativ șase ore după ingestia comprimatelor, concomitent cu blocajul sistemului renină-angiotensină, și stupor. Simptomele asociate cu supradozajul inhibitorilor ECA pot include: șoc circulator, tulburări electrolitice, insuficiență renală, hiperventilație, tahicardie, palpitații, bradicardie, amețeli, anxietate și tuse. După ingestia de 300 mg și, respectiv, 440 mg maleat de enalapril au fost raportate concentrații plasmatiche de enalaprilat de 100 și, respectiv, 200 ori mai crescute decât dozele terapeutice.

Tratament

Tratamentul recomandat al supradozajului este perfuzia i.v. cu ser fiziologic. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie plasat în clinostatism. Dacă este disponibil, se face tratament perfuzabil cu angiotensină II și/sau catecolamine i.v. Dacă ingestia este recentă, se iau măsuri de eliminare ale maleatului de enalapril (e.g., emeză, lavaj gastric, administrare de absorbant și sulfat de sodiu).

Enalaprilatul, metabolitul activ al enalaprilului, poate fi eliminat prin hemodializă (vezi pct. 4.4). Terapia cu pacemaker este indicată în bradicardia refractară la tratament. Trebuie monitorizate continuu semnele vitale, electrolitemia și creatininemia.

Hidroclorotiazidă

Simptome

Semnele și simptomele cele mai frecvente observate sunt determinate de depleția electrolitică (hipokaliemie, hipocloremie, hiponatremie) și deshidratarea rezultată în urma unei diureze excesive. Dacă a fost administrată și digitală, hipokaliemia poate potența aritmiile cardiace.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori ai ECA și diuretice, codul ATC: C09BA02

Maleat de enalapril

Enalaprilul este un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei. În organism este rapid metabolizat în enalaprilat, care este un inhibitor potent al enzimei de conversie a angiotensinei.

Principalele efecte ale inhibiției enzimei de conversie a angiotensinei sunt: reducerea concentrațiilor angiotensinei II și aldosteronului în sângele circulant, inhibiția activității angiotensinei II tisulare, eliberarea crescută de renină, stimularea sistemului vasodpresor kalikrein-kininic, supresia sistemului nervos simpatic și creșterea eliberării de prostaglandine și de factor relaxant din endoteliul vascular.

Enalaprilul blochează astfel degradarea bradikininei, o peptidă potențial vasodilatatoare. Totuși, rolul bradikininei în efectele terapeutice ale enalaprilului nu sunt încă stabilite. Cu toate că mecanismul prin care enalaprilul scade tensiunea arterială se crede a fi supresia primară a sistemului renină-angiotensină-aldosteron, care joacă un rol major în reglarea tensiunii arteriale, enalaprilul exercită efect antihipertensiv și la pacienții cu hipertensiune arterială cu renină scăzută.

Efectul maxim al enalaprilului apare după 6 – 8 ore. Efectul persistă, de obicei, până la 24 ore, astfel încât se pot administra 1 – 2 doze/zi.

Maleat de enalapril - hidroclorotiazidă

Hidroclorotiazida este un diuretic și antihipertensiv care crește activitatea reninei plasmatice.

Cu toate că enalaprilul administrat în monoterapie are efect antihipertensiv chiar și la pacienții cu hipertensiune arterială cu renină scăzută, administrarea concomitentă de hidroclorotiazidă la acești pacienți duce la o reducere mai mare a tensiunii arteriale.

Administrarea concomitentă a unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei și a hidroclorotiazidei este indicată atunci când administrarea separată a fiecărui medicament în parte nu este destul de eficientă. Această asociere face posibil un efect terapeutic mai bun la doze mai mici de enalapril și hidroclorotiazidă, cu mai puține reacții adverse.

Efectul antihipertensiv al asocierii persistă până la 24 ore, astfel încât se pot administra 1 – 2 doze/zi.

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

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

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, și pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

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

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

Cancer cutanat de tip non-melanom

Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între HCTZ și NMSC, dependentă de doza cumulativă. Un studiu a inclus o populație care a constat din 71 533 de cazuri de BCC și din 8 629 de cazuri de SCC, corespunzând unei populații de control de 1 430 833 și, respectiv, 172 462. Dozele mari de HCTZ ($\geq 50\,000$ mg cumulativ) au fost asociate cu un RR ajustat de 1,29 (ÎI 95 %: 1,23-1,35) pentru BCC și de 3,98 (ÎI 95 %: 3,68- 4,31) pentru SCC. A fost observată o relație clară doză cumulativă-răspuns, atât pentru BCC, cât și pentru SCC. Un alt studiu a indicat o posibilă asociere între cancerul de buză (SCC) și expunerea la HCTZ: 633 de cazuri de cancer de buză au corespuns unei populații de control de 63 067, folosind o strategie de eșantionare din grupul expus riscului. A fost demonstrată o relație clară doză cumulativă-răspuns, cu un RR de 2,1 (ÎI 95 %: 1,7-2,6) care a crescut la un RR de 3,9 (3,0-4,9) pentru doze mari (~25 000 mg) și RR de 7,7 (5,7-10,5) pentru doza cumulativă cea mai mare (~100 000 mg) (vezi și pct. 4.4).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Enalaprilul administrat oral este absorbit rapid, concentrațiile plasmatice maxime de enalapril fiind atinse după o oră. Pe baza cantității regăsite în urină, absorbția enalaprilului administrat oral este de aproximativ 60%. După absorbție, enalaprilul oral este rapid și extensiv hidrolizat la enalaprilat, un inhibitor puternic al enzimei de conversie a angiotensinei. Concentrațiile plasmatice maxime de enalaprilat apar 3 până la 4 ore după administrarea unei doze orale de maleat de enalapril. Principalele componente din urină sunt enalaprilatul, reprezentând aproximativ 40% din doză, și enalapril nemodificat. Cu excepția conversiei la enalaprilat, nu există nici o dovadă de metabolizare semnificativă a enalaprilului. Profilul concentrației serice de enalaprilat prezintă o fază terminală prelungită, aparent asociată cu legarea la ACE. La subiecții cu funcție renală normală, concentrațiile plasmatice de enalaprilat la starea de echilibru au fost atinse în ziua a patra a administrării de enalapril. Absorbția de maleat de enalapril administrat pe cale orală nu este influențată de prezența alimentelor în tractul gastro-intestinal. Gradul de absorbție și de hidroliză ale enalaprilului sunt similare pentru diferitele doze din intervalul terapeutic recomandat.

Distribuție

Studiile efectuate la câini indică faptul că enalaprilul traversează în cantitate mică bariera hematoencefalică, sau deloc; enalaprilatul nu se distribuie în creier. Enalaprilul traversează bariera placentară, dar nu trece bariera hematoencefalică.

Metabolizare

În afară de conversia enalapril - enalaprilat, nu se evidențiază o metabolizare semnificativă a enalaprilului. Hidroclorotiazida nu este metabolizată, dar este eliminată rapid prin rinichi.

Eliminare

Excreția enalaprilului este, în principal, pe cale renală. Principalele componente din urină sunt enalaprilatul (aproximativ 40% din doză) și enalaprilul sub formă nemodificată. Timpul de înjumătățire plasmatică pentru enalaprilat după administrarea unor doze multiple de maleat de enalapril administrat pe cale orală este de 11 ore. Timpul de înjumătățire prin eliminare al enalaprilatului este de 35 de ore. Atunci când concentrațiile plasmatice de hidroclorotiazidă au fost urmărite timp de cel puțin 24 de ore, s-a observat că timpul de înjumătățire plasmatică variază între 5,6 și 14,8 ore. Hidroclorotiazida nu este metabolizată, dar este eliminată rapid prin rinichi. Cel puțin 61% din doza orală este eliminată nemodificată în decurs de 24 de ore.

Insuficiență renală

Enalaprilatul poate fi îndepărtat din circulația generală prin hemodializă.

Alăptarea

După administrarea unei doze orale unice de 20 mg, la cinci femei aflate în perioada post-partum, valoarea medie a concentrației maxime de enalapril în lapte a fost de 1,7 $\mu\text{g/l}$ (interval 0,54 până la 5,9 $\mu\text{g/l}$) la 4 ore după administrare. Valoarea medie a concentrației maxime de enalaprilat a fost 1,7 $\mu\text{g/l}$ (interval 1,2 până la 2,3 $\mu\text{g/l}$); concentrațiile maxime s-au înregistrat la momente diferite de timp pe o perioadă de 24 ore. Utilizând datele despre concentrația maximă în lapte, ingestia maximă estimată a unui sugar alimentat exclusiv la sân ar putea fi de aproximativ 0,16% din doza maternă, ajustată în funcție de greutate. La o femeie care a luat o doză orală zilnică de 10 mg enalapril timp de 11 luni s-a determinat în lapte o

concentrație maximă de enalapril de 2 µg/l, după 4 ore de la administrare și o concentrație maximă de enalaprilat de 0,75 µg/l la aproximativ 9 ore de la administrare. Concentrația totală de enalapril și enalaprilat măsurată în lapte pe o perioadă de 24 de ore a fost de 1,44 µg/l și, respectiv, 0,63 µg/l. Concentrațiile de enalaprilat din lapte au fost nedetectabile (<0,2 µg/l) la 4 ore după administrarea unei doze unice de 5 mg enalapril la o mamă și 10 mg la două mame; concentrațiile de enalapril nu au fost determinate.

Relația farmacocinetică/farmacodinamie

Administrarea concomitentă a enalaprilului și a hidroclorotiazidei nu are efect asupra biodisponibilității și farmacocineticii medicamentelor, luate separat.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile non-clinice au fost observate efecte numai la concentrații considerate mult în exces față de dozele maxime recomandate la om, ceea ce prezintă o relevanță clinică scăzută.

Studiile toxicologice efectuate pe șoareci și șobolani au demonstrat slaba toxicitate a combinației de enalapril și hidroclorotiazidă, comparativ cu maleatul de enalapril, luat singur. Valorile DL₅₀ orale ale combinației, în proporție de 1:2,5, au depășit 5 g/kg, atât la șoareci, cât și la șobolani. Administrarea prelungită a combinației menționate a produs modificări ale funcției renale și leziuni morfologice ale tractului gastro-intestinal.

Studii de toxicitate asupra reproducerii după administrarea separată sau în asociere a substanțelor active au demonstrat efectele fetotoxice ale maleatului de enalapril și hidroclorotiazidei, administrate fie separat, fie în combinație.

Nu s-a demonstrat mutagenitatea asocierii de enalapril și hidroclorotiazidă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hidrogenocarbonat de sodiu
Galben de chinolină (E 104)
Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Amidon pregelatinizat
Talc
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din Al/OPA-Al-PVC a câte 10 comprimate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7904/2015/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2024