

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ENAP-HL, 10 mg/12,5 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat de Enap-HL 10 mg/12,5 mg conține maleat de enalapril 10 mg, echivalent cu 7,64 mg enalapril și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

	Enap-HL 10 mg/12,5 mg
lactoză	123,58 mg
sodiu	1,4 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate de culoare albă, rotunde, plate, 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. Doza uzuală este de 1 comprimat Enap-HL, 10 mg/12,5 mg, 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-HL 10 mg/12,5 mg. Dacă nu este obținut răspunsul terapeutic, se recomandă adăugarea unui al treilea medicament sau schimbarea tratamentului.

Tratament anterior cu diuretice

După administrarea dozei inițiale de Enap-HL 10 mg/12,5 mg poate apărea hipotensiune arterială simptomatică, mai ales la pacienții cu hipovolemie și/sau depleție de sodiu, rezultat a unui tratament anterior cu diuretice. Se recomandă întreruperea terapiei cu diuretic cu cel puțin 2-3 zile înainte de inițierea tratamentului cu Enap-HL 10 mg/12,5 mg.

Pacienți cu disfuncție 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 un clearance-ul creatininei între 30 ml/min și 80 ml/min, tratamentul trebuie inițiat cu o doză adecvată din substanțele active, administrate individual.

Persoane vârstnice

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Enap-HL 10 mg/12,5 mg nu au fost stabilite la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu există experiență clinică.

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 HL 10 mg/12,5 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).

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 apare 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.

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 tratamentul poate fi reluat cu doze scăzute (posibil cu una dintre substanțele active).

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

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

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

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

Insuficiență renală

Enap-HL 10 mg/12,5 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 creatininei, în cazul administrării concomitente de enalapril și diuretic (vezi pct. 4.4). În acest caz, tratamentul cu Enap-HL 10 mg/12,5 mg trebuie întrerupt. Această situație poate apărea în caz de stenoză de arteră renală (vezi pct. 4.4).

Hiperkaliemie

Asocierea enalaprilului și a unui diuretic în doză scăzută nu poate exclude apariția hiperkaliemiei (vezi pct. 4.4).

Litiu

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

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.

Disfuncție renală

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 4.4).

Hipertensiune arterială 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 cu monitorizare atentă clinică și de laborator (funcția renală).

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.

Disfuncție 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 plasmatică a enzimelor hepatice, trebuie să întrerupă administrarea inhibitorului ECA și să fie monitorizați (vezi Atenționări și precauții speciale pentru utilizare, Hidroclorotiazidă, Boli hepatice la pct. 4.4).

Neutropenie/Agranulocitoză

La pacienții în tratament cu inhibitori ECA au fost raportate neutropenie/agranulocitoză, trombocitopenie și anemi. la pacienții cu funcție renal 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

La unii pacienți tratați cu inhibitori ECA, inclusiv enalapril, au fost observate creșteri ale potasemiei. Factorii de risc ai apariției hiperkaliemiei includ insuficiența renală, agravarea funcției renale, vârsta (>70 ani), diabet zaharat, evenimente intercurrente, în particular deshidratarea, decompensare cardiacă acută, acidoza metabolică și utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul (de exemplu, spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid), suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu; sau acei pacienți care utilizează alte medicamente asociate cu creșteri ale potasemiei (de exemplu, heparina). Utilizarea suplimentelor de potasiu, a diureticelor care economisesc potasiul sau înlocuitorilor de sare care conțin potasiu, în special la pacienții cu disfuncție renală, poate duce la creșteri semnificative ale potasemiei. Hiperkaliemia poate determina aritmii severe, uneori fatale. Dacă este necesară utilizarea concomitentă de enalapril și oricare dintre medicamentele enumerate anterior, acestea trebuie utilizate cu mare atenție, iar potasemia trebuie monitorizată frecvent (vezi Atenționări și precauții speciale pentru utilizare, Maleat de enalapril-Hidroclorotiazidă, Hiperkaliemie; Hidroclorotiazidă, Efecte metabolice și endocrine la pct. 4.4 și 4.5).

Pacienți diabetici

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 apare erori angioedemul feței, extremităților, buzelor, limbii, glotei și/sau laringelui. Acesta poate apărea în orice moment al tratamentului. Dacă apare angioedemul tratamentul cu Enap-HL 10 mg/12,5 mg trebuie întrerupt imediat și pacientul trebuie monitorizat până la vindecare. Pacientul nu trebuie externat înaintea dispariției totale a simptomatologiei.

Angioedemul feței și a buzelor, de obicei, nu necesită tratament; totuși, pot fi utilizate antihistaminice, pentru ameliorarea simptomelor. 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 să nu fie suficient.

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 nelegat de terapia cu inhibitor ECA, prezintă un risc crescut de angioedem în timpul tratamentului cu un inhibitor ECA (vezi pct. 4.3).

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

La unii pacienți 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 pacienți 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 corectarea volemiei.

Sarcina

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

Diferențe 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

Insuficiență renală

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, Disfuncție renală la pct. 4.4).

Disfuncție hepatică

Tiazidele trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu disfuncție hepatică sau boală hepatică evolutivă, deoarece modificări minore ale echilibrului electrolitic pot precipita 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 pot 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), nu a fost raportat sau a fost raportat un efect minim. În plus, în studiile clinice cu 6 mg de hidroclorotiazidă nu au fost raportate efecte clinice semnificative asupra concentrațiilor plasmatice de glucoză, colesterol, trigliceride, sodiu, magneziu sau potasiu.

La anumiți pacienți, terapia cu tiazide poate precipita hiperuricemie și/sau gută. Aceste 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).

Hiponatremia poate apărea la pacienții cu edeme, în cazul canicului. 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.

Tiazidele pot scădea excreția urinară a magneziului, 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 apare 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.

Informații importante privind unele componente ale Enap-HL 10 mg/12,5 mg

Enap-HL 10 mg/12,5 mg conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

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.

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

Litiu

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 al litiului, determinat de utilizarea inhibitorilor ECA.

Utilizarea Enap-HL 10 mg/12,5 mg și litiu nu este recomandată, însă, dacă asocierea este necesară, se vor monitoriza cu atenție concentrațiile plasmatiche ale litiului (vezi pct. 4.4). Înainte de utilizare, trebuie consultată documentația de prescriere a preparatelor care conțin litiu.

Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)

Administrarea îndelungată a antiinflamatoarelor non-steroidiene poate reduce efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA sau poate scădea efectele diuretice, natriuretice și antihipertensive ale diureticelor.

Totuși, într-un studiu de farmacologie clinică la pacienți hipertensivi tratați cu indometacin sau sulindac concomitent cu enalapril, nu a existat nici o dovadă a scăderii efectului antihipertensiv al enalaprilului.

Mai mult, la tratamentul concomitent cu AINS (incluzând inhibitori COX-2) și inhibitori ECA a fost descris un efect aditiv asupra creșterii potasemiei, iar funcția renală poate scădea, în special la pacienții cu funcție renală compromisă. Acest efect este, în principiu, reversibil.

Rareori poate apărea insuficiență renală acută, în special la pacienții cu funcție renală compromisă (cum este la vârstnicii sau la pacienții cu hipovolemie, inclusiv cei cu tratament diuretic).

Maleat de enalapril

Diuretice care economisesc potasiul sau suplimente de potasiu

Efectul de scădere al concentrațiilor potasiului, determinat de diureticele tiazidice este de obicei atenuat de efectul enalaprilului. Potasemia rămâne, de obicei, în limite normale, cu toate că, în studiile clinice cu enalapril, în câteva cazuri a apărut hiperkaliemie.

Utilizarea diureticelor care economisesc potasiul (de exemplu, spironolactonă, triamteren sau amilorid), sau suplimente de potasiu sau substituenți de sare cu potasiu, în special la pacienții cu disfuncție renală, poate determina hiperkaliemie. Dacă, în condițiile hipokaliemiei, este necesară utilizarea concomitentă a oricărui medicament menționat anterior, va fi utilizat cu precauție sporită și monitorizare frecventă a potasemiei (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 și inhibitori ECA poate determina o scădere suplimentară a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.4).

Simpatomimetice

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

Alcool etilic

Alcoolul etilic potențează efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA.

Antidiabetice (orale și insulină)

Studiile epidemiologice au sugerat că administrarea concomitentă de inhibitori ECA și antidiabetice (insuline, hipoglicemizante orale) poate potența efectul de scădere al glicemiei, cu risc de hipoglicemie. Acest fenomen este mai probabil în primele săptămâni de tratament asocia și la pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.8). Studiile pe termen lung, controlate, cu enalapril nu au confirmat aceste evenimente și nu contraindică utilizarea enalaprilului la pacienții diabetici. Totuși, se recomandă monitorizarea acestor pacienți.

Acid acetilsalicilic, trombolitice și betablocante

Enalapril poate fi administrat în siguranță în asociere cu acid acetilsalicilic (în doze cardiologice), trombolitice și beta-blocante.

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).

Hidroclorotiazidă

Relaxante musculare nedepolarizante

Diureticele tiazidice pot crește efectul tubocurarinei.

Alcool etilic, barbiturice sau analgezice opioide

Poate apare potențarea hipotensiunii arteriale ortostatice.

Antidiabetice (orale și insulină)

Utilizarea concomitentă a antidiabeticelor și diureticelor tiazidice poate necesita ajustarea dozei medicamentului antidiabetic.

Colestiramină și colestipol

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

Medicamente care cresc intervalul QT (de exemplu chinidină, procainamidă, amiodaronă, sotalol)

Creșterea riscului de torsadă a vârfurilor.

Glicozide digitale

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.

Diureticele kaliuretice (de exemplu, furosemid), carbenoxolon sau abuzul 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.

Citostatice (de ex. ciclofosamidă, metotrexat)

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Inhibitori IECA

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, deformari 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 ale 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 al 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-HL 20 mg/12,5 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-HL 20 mg/12,5 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 HL 10 mg/12,5 mg în timpul alăptării nu este recomandată. Dacă Enap HL 10 mg/12,5 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 HL 10 mg/12,5 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 apare amețeli și astenie (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse raportate individual pentru enalapril sau hidroclorotiazidă în timpul studiilor clinice sau după punerea pe piață a medicamentului sunt:

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ la $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ la $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10000$ la $< 1/1000$)
- Foarte rare ($< 1/10000$),
- 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 sisteme de 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.

Tulburări endocrine

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

Tulburări metabolice și de nutriție

- frecvente: hipokaliemie, creșteri ale colesterolemiei, trigliceridemiei, hiperuricemiei;
- 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: depresien, sincopă, disgeuzie;
- mai puțin frecvente: confuție, somnolență, insomnie, nervozitate, scăderea libidoului*;
- rare: vise anormale, tulburări ale somnului.

Tulburări oculare

- foarte frecvente: vedere încețoșată.

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 de miocard 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.

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).

Afecțiuni 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.

*Aceste RA sunt relevante 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*).

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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Simptome

Nu există informații specifice privind tratamentul supradozajului cu Enap-HL 10 mg/12,5 mg . Tratamentul cu Enap-HL 10 mg/12,5 mg trebuie întrerupt și pacientul trebuie observat cu atenție.

Tratament

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 al 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 plasmatice 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, pacientului trebuie plasat în clinostatism. Dacă este disponibil, se face tratament perfuzabil cu angiotensină II infuzion 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). Tratamentul cu pacemaker este indicat 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 deshidraterea 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: C09B A02.

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, eliberare

crescută de renină, stimularea sistemului vasodpresor kalikrein-kininic, supresia sistemului nervos simpatic și creșterea eliberării de prostaglandine și de factor relaxant din endoteliul vascular.

Enalapril 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 enalapril scade tensiunea arterială se crede a fi supresia primară a sistemului renină-angiotensină-aldosteron, care joacă un rol major în reglarea tensiunii arteriale, enalapril 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.

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 scădere 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.

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

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

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

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocații 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.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Enalapril

Absorbție

Enalaprilul este rapid absorbit din tractul gastro-intestinal, în proporție de 60%. Absorbția enalaprilului nu este afectată de alimente. Concentrațiile maxime plasmatice apar la 1 oră; după 4 ore, concentrația scade rapid. Este metabolizat în ficat în substanța activă enalaprilat.

Concentrațiile maxime de enalaprilat apar la 3 până la 4 ore după administrarea unei doze orale de enalapril. La persoanele cu funcție renală normală, concentrațiile de enalaprilat la starea de echilibru au fost atinse în ziua a patra de administrare a enalaprilului.

Distribuție

Enalaprilatul este distribuit în majoritatea țesuturilor organismului, mai ales în plămâni, rinichi și vasele sanguine, dar nu și la nivel cerebral, în concentrații terapeutice. Timpul de înjumătățire plasmatică prin distribuție este de 4 ore. Se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 50 - 60%.

Enalaprilul și enalaprilatul trec prin bariera placentară și sunt excretate în laptele matern uman.

Metabolizare

În afară de conversia enalapril - enalaprilat, nu se evidențiază o metabolizare semnificativă a enalaprilului.

Eliminare

Excreția enalaprilului este în principal pe cale renală. Principalele componente din urină sunt enalaprilatul (aproximativ 40% din doză) și enalapril sub formă nemodificată. Excreția se produce prin mecanisme combinate: filtrare glomerulară și secreție tubulară. Clearance-ul renal al enalaprilului și enalaprilatului este de 0,005 ml/s (18 l/oră), și, respectiv, de 0,00225-0,00264 ml/s (8,1 - 9,5 l/oră). Excreția se produce în mai multe faze. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare lung indică o legătură puternică între enalaprilat și forma circulantă a enzimei de conversie a angiotensinei. Timpul de înjumătățire metabolică al enalaprilatului, după doze repetate de enalapril, este de 11 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al enalaprilatului este de 35 ore.

Enalaprilatul poate fi îndepărtat din circulație prin hemodializă sau dializă peritoneală. Clearance-ul prin hemodializă al enalaprilatului este de 0,63-1,03 ml/s (38 - 62 ml/min), iar concentrațiile plasmatică de enalaprilat, după o hemodializă de 4 ore, sunt reduse cu 45 - 57%.

Hidroclorotiazidă

Absorbție

Hidroclorotiazida este absorbită mai ales din duoden și jejunul proximal. Nivelul absorbției este de 70% și crește cu încă 10%, dacă hidroclorotiazida este ingerată împreună cu alimentele. Nivelele plasmatică maxime se ating în 1,5 - 5 ore.

Distribuție

Volumul de distribuție este de aproximativ 3 l/kg. Se leagă de proteinele plasmatică în procent de 40%. Se acumulează de asemenea în eritrocite, printr-un mecanism necunoscut. Hidroclorotiazida penetrează eficient bariera placentară și se acumulează în lichidul amniotic. Nivelele hidroclorotiazidei în laptele matern uman sunt foarte mici.

Metabolizare

Hidroclorotiazidă rămâne mai ales în formă nemetabolizată; mai mult de 95% din hidroclorotiazida nemetabolizată este eliminată pe cale renală.

Eliminare

Excreția este rezultatul secreției tubulare. Clearance-ul renal al hidroclorotiazidei la subiecții sănătoși și la pacienții cu HTA este de aproximativ 5,58 ml/s (335 ml/min). Hidroclorotiazida are un profil de eliminare bifazic. Timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 2,5 ore; timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 5,6 - 14,8 ore.

Alăptarea

După administrarea unei doze orale unice de 20 mg enalapril la 5 femei aflate în perioada post-partum, valoarea medie a concentrației maxime de enalapril în lapte a fost de 1,7 μg/l (interval 0,54 până la 5,9 μg/L) la 4 - 6 ore după administrare. Valoarea medie a concentrației maxime de enalaprilat a fost 1,7 μg/l (interval 1,2 până la 2,3 μg/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 la un sugăr 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 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.

Administrarea concomitentă a enalaprilului și 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 enalaprilul, 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.

Nu s-a demonstrat mutagenitatea asocierii de enalapril și hidroclorotiazidă. Întrucât nici enalaprilul, nici hidroclorotiazida, luate separat, nu induc carcinogenitate, același lucru este de așteptat și din partea asocierii lor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Amidon pregelatinizat
Talc
Hidrogenocarbonat de sodiu
Stearat de magneziu.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 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 20 comprimate (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 la eliminare.

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

Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7905/2015/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2006

Data reînnoire autorizație – Iunie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2015