

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Enap-H 10 mg/25 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipienți cu efect cunoscut:

	Enap-H 10 mg/25 mg
Lactoză	114,02 mg

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate.

Comprimatele sunt de culoare galbenă, rotunde, plate, cu linie mediană pe una dintre fețe și cu margini teșite. Linia mediană nu este destinată ruperii comprimatului.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Enap-H este indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale ușoare până la moderată la pacienții care au fost stabiliți pe componente individuale administrate în aceleași proporții (a se vedea pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Regimul de dozare al medicamentului se bazează în principal pe experiența cu substanța activă maleat de enalapril.

Adulți

Hipertensiune arterială esențială

Doza uzuală este de 1 comprimat o dată pe zi. Dacă este necesar, doza poate fi crescută la 2 comprimate o dată pe zi.

Terapie anterioară cu diuretice

După doza inițială de Enap-H poate să apară hipotensiune arterială simptomatică; aceasta este mai probabil să apară la pacienții cu depreție de volum și/sau sare ca urmare a tratamentului anterior cu diuretice.

Tratamentul cu diuretice trebuie sistat cu 2-3 zile înainte de inițierea tratamentului cu Enap-H 10 mg/25 mg,

Regimul de dozare în caz de insuficiență renală

Diureticele tiazidice pot să nu fie adecvate pentru tratamentul pacienților cu insuficiență renală și sunt ineficiente la pacienții cu valori ale clearance-ului creatininei de 30 ml/min sau mai puțin (de exemplu, cu insuficiență renală moderată și severă).

La pacienții cu clearance-ul creatininei între >30 și <80 ml/min Enap-H trebuie utilizat numai după titrarea fiecărui component în parte.

Pacienții vârstnici

În studiile clinice eficacitatea și tolerabilitatea maleatului de enalapril și hidroclorotiazidei administrate concomitent au fost similare atât la pacienții vârstnici, cât și la cei mai tineri cu hipertensiune arterială.

Copii și adolescenți

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

Mod de administrare

Medicamentul trebuie administrat oral.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei \leq 30 ml/min).
- Anurie.
- Antecedente de angioedem asociat cu tratamentul anterior cu inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA).
- Angioedem ereditar sau idiopatic.
- Hipersensibilitate la medicamente sulfonamide.
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Insuficiență hepatică severă.
- Stenoza arterei renale.
- Utilizarea concomitentă a Enap-H 10 mg/25 mg comprimate cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min/1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).
- Utilizarea concomitentă cu tratamentul cu sacubitril/valsartan. Enap-H 10 mg/25 mg comprimate nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi și pct. 4.4 și 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale

Maleat de enalapril-hidroclorotiazidă

Hipotensiune arterială și dezechilibru electrolitic/hidric

Hipotensiunea arterială simptomatică este întâlnită rar la pacienții cu hipertensiune arterială necomplicată. La pacienții cu hipertensiune arterială care administrează Enap-H 10 mg/25 mg hipotensiunea arterială simptomatică este mai probabilă dacă pacientul a fost supus depleției de volum de ex., din cauza tratamentului anterior cu diuretice, unei diete cu restricție de sare, diareii sau vărsăturilor intercurente (vezi pct. 4.5 și 4.8). La asemenea pacienți trebuie efectuată determinarea periodică a electroliților serici la intervale adecvate.

Trebuie acordată o atenție specială pacienților cu boală cardiacă ischemică sau boală cerebrovasculară, deoarece o scădere excesivă a tensiunii arteriale poate conduce la infarct miocardic sau accident cerebrovascular. La pacienții hipertensivi cu insuficiență cardiacă cu sau fără insuficiență renală asociată a fost observată hipotensiune arterială simptomatică. Acest lucru este cel mai probabil să apară la pacienții cu insuficiență cardiacă de grad mai sever, așa cum se reflectă prin utilizarea de doze mari de diuretice de ansă, hiponatremie sau insuficiență renală funcțională. La acești pacienți, terapia trebuie inițiată 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 și la pacienții cu boală cardiacă ischemică sau boală

cerebrovasculară, la care o scădere excesivă a tensiunii arteriale ar putea duce la un infarct miocardic sau un accident cerebrovascular.

Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în poziție orizontală și, dacă este necesar, i se va administra o perfuzie intravenoasă cu soluție izotonică de clorură de sodiu. Un răspuns hipotensiv tranzitoriu nu servește drept contraindicație pentru dozele suplimentare, care pot fi administrate de obicei fără dificultate, odată ce tensiunea arterială a crescut după expansiunea volumului.

La unii pacienți cu insuficiență cardiacă care au tensiune arterială normală sau scăzută, poate apărea o scădere suplimentară a tensiunii arteriale sistemice la utilizarea Enap-H 10 mg/25 mg. Acest efect este anticipat și, de obicei, nu este un motiv pentru a întrerupe tratamentul. Dacă hipotensiunea arterială devine simptomatică, poate fi necesară o reducere a dozei și/sau întreruperea tratamentului cu diuretic și/sau Enap-H 10 mg/25 mg.

Insuficiență renală

În asociere cu enalapril a fost raportată insuficiența renală, care a fost observată în principal la pacienții cu insuficiență cardiacă severă sau boală renală subiacentă, inclusiv stenoza arterei renale. Dacă este recunoscută prompt și tratată în mod corespunzător, insuficiența renală asociată cu terapia cu enalapril este de obicei reversibilă.

Enap-H nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei <80 ml/min și > 30 ml/min) înainte ca titrarea componentelor individuale să demonstreze necesitatea dozelor prezente în comprimatul combinat.

Unii pacienți hipertensivi fără boală renală preexistentă aparentă care administrează enalapril concomitent cu un diuretic pot dezvolta creșteri minore și tranzitorii ale concentrațiilor serice ale ureei și creatininei (vezi *Atenționări și precauții speciale pentru utilizare, Maleat de enalapril, Insuficiență renală; Hidroclorotiazidă, Insuficiență renală* la pct. 4.4). Dacă acest lucru apare în timpul terapiei cu o combinație fixă de enalapril și hidroclorotiazidă, tratamentul trebuie întrerupt. Poate fi posibilă reinstituirea terapiei la doze reduse sau oricare dintre componente poate fi utilizat în monoterapie în mod corespunzător.

Această situație ar trebui să ridice suspiciunea prezenței unei stenoze subiacente a arterei renale (vezi *Atenționări și precauții speciale pentru utilizare, Maleat de enalapril, Hipertensiune arterială renovasculară* la pct. 4.4).

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

Există dovezi că utilizarea concomitentă de inhibitori ECA, blocante ale receptorilor de angiotensină II sau aliskiren crește riscul de hipotensiune arterială, hiperkaliemie și scădere a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu se recomandă blocarea dublă a SRAA prin utilizarea asociată de inhibitori ECA, blocante ale receptorilor de angiotensină II sau aliskiren (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă tratamentul prin blocarea dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie efectuată numai sub supraveghere de specialitate și sub rezerva monitorizării atente și frecvente a funcției renale, a electroliților serici și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocantele receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetica.

Hiperkaliemie

Asocierea enalaprilului cu un diuretic în doze mici nu poate exclude posibilitatea apariției unei hiperkaliemii (vezi *Atenționări și precauții speciale pentru utilizare, Maleat de enalapril, Hiperkaliemie* la pct. 4.4).

Litiu

Asocierea litiului cu enalapril și diuretice, în general, nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Populatia pediatrica

Siguranța și eficacitatea la copii nu au fost stabilite.

Maleat de enalapril

Stenoza aortică/cardiomiopatie hipertrofică

Ca și în cazul tuturor vasodilatatoarelor, inhibitorii ECA trebuie administrați cu precauție la pacienții cu obstrucția căii de ejecție a ventriculului stâng și evitați în caz de șoc cardiogen cu obstrucție hemodinamică semnificativă.

Insuficiență renală

În asociere cu enalapril a fost raportată insuficiență renală, în principal la pacienții cu insuficiență cardiacă severă sau cu afecțiune renală concomitentă, inclusiv stenoza arterei renale. Dacă este diagnosticată prompt și tratată corespunzător, insuficiență renală determinată de terapia cu enalapril este, de obicei, reversibilă (vezi pct. 4.2 și *Atenționări și precauții speciale pentru utilizare, Maleat de enalapril și hidroclorotiazidă, Insuficiență renală, Hidroclorotiazidă, Insuficiență renală* la pct. 4.4).

Hipertensiune arterială renovasculară

Există un risc crescut de hipotensiune arterială și insuficiență renală atunci când pacienții cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic funcțional sunt tratați cu inhibitori ai ECA. Pierderea funcției renale se poate manifesta doar prin modificări ușoare ale creatininei serice. La acești pacienți, tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală strictă și cu monitorizarea funcției renale.

Transplant renal

Nu există experiență de administrare a enalaprilului la pacienții cu transplant renal recent. Prin urmare, tratamentul cu enalapril nu este recomandat.

Pacienții hemodializați

Utilizarea de enalapril nu este indicată la pacienții cu insuficiență renală care necesită dializă. Reacții anafilactoide au fost raportate la pacienții dializați cu membrane cu flux înalt (de exemplu, AN69) și tratați concomitent cu un inhibitor ECA. Această combinație prin urmare, trebuie evitată. Pentru acești pacienți trebuie luată în considerare utilizarea unui alt tip de membrană de dializă sau a unei alte clase de antihipertensive.

Insuficiență hepatică

Rar, inhibitorii ECA au fost asociați cu un sindrom care debutează cu icter colestatic sau hepatită și progresează spre necroză hepatică fulminantă și (uneori) deces. Mecanismul acestui sindrom nu este elucidat. Pacienții tratați cu inhibitori ai ECA care dezvoltă icter sau creșteri marcate ale enzimelor hepatice trebuie să sisteze inhibitorul ECA și trebuie supuși unei monitorizări medicale corespunzătoare (vezi *Atenționări și precauții speciale pentru utilizare, Hidroclorotiazidă, Afecțiuni hepatice* la pct. 4.4).

Neutropenie/Agranulocitoză

La pacienții tratați cu inhibitori ai ECA au fost raportate neutropenie/agranulocitoză, trombocitopenie și anemie. La pacienții cu funcție renală normală și fără alți factori agravanți neutropenia apare rar. Enalaprilul trebuie utilizat cu precauție extremă la pacienții cu boală vasculară de colagen, care administrează terapie imunosupresoare, alopurinol sau procainamidă, sau la care este prezentă o combinație a acestor factori agravanți, mai ales în prezența insuficienței renale preexistente. Unii dintre acești pacienți au dezvoltat infecții grave, care în câteva cazuri nu au răspuns la tratamentul intensiv cu antibiotice. Dacă enalaprilul este utilizat la acești pacienți, se recomandă monitorizarea periodică a numărului de leucocite, iar pacienții trebuie instruiți să raporteze orice semn de infecție.

Potasiul seric

La unii pacienți tratați cu inhibitori ECA, inclusiv enalapril, au fost observate creșteri ale potasemiei. Factorii de risc pentru dezvoltarea hiperkaliemiei includ insuficiența renală, agravarea funcției renale, vârsta (> 70 ani), diabetul zaharat, maladiile intercurente, în special deshidratarea, decompensarea cardiacă acută, acidoza metabolică și administrarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul (de exemplu, spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid), a suplimentelor de potasiu sau înlocuitorilor de sare care conțin potasiu; sau pacienții care utilizează alte medicamente asociate cu creșteri ale potasiului seric (de exemplu, heparină, medicamente care conțin trimetoprim, cum ar fi cotrimoxazol. Utilizarea suplimentelor de potasiu, diureticelor care economisesc potasiul, substituenților de sare care conțin potasiu sau alte medicamente care pot crește potasiul seric, în special la pacienții cu insuficiență renală, poate duce la o creștere semnificativă a concentrațiilor serice de potasiu. Hiperkaliemia poate provoca aritmii grave, uneori fatale. Dacă utilizarea concomitentă a enalaprilului și a oricăruia dintre agenții menționați mai sus este considerată adecvată, acestea trebuie utilizate cu precauție și cu monitorizarea frecventă a potasiului seric (a se vedea pct. 4.4 și 4.5).

Pacienții diabetici

Pacienții diabetici tratați cu antidiabetice orale sau insulină la inițierea tratamentului cu un inhibitor ECA trebuie monitorizați îndeaproape pentru hipoglicemie, mai ales în prima lună de utilizare combinată (a se vedea *Atenționări și precauții speciale pentru utilizare, Hidroclorotiazidă, Efecte metabolice și endocrine* în pct. 4.4 și pct. 4.5).

Hipersensibilitate/edem angioneurotic

Edemul angioneurotic al feței, extremităților, buzelor, limbii, glotei și/sau laringelui a fost raportat la pacienții tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, inclusiv maleat de enalapril. Acesta poate apărea în orice moment în timpul tratamentului. În asemenea caz, maleatul de enalapril trebuie sistat imediat și pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru a se asigura rezoluția completă a simptomelor înainte de externarea pacientului.

În cazurile când se atestă doar edem al limbii, fără detresă respiratorie, pacienții pot necesita observație prelungită, deoarece tratamentul cu antihistaminice și corticosteroizi poate fi insuficient.

Foarte rar au fost raportate decese din cauza angioedemului asociat cu edem laringian sau edem al limbii. Pacienții cu afectarea limbii, glotei sau laringelui sunt mai predispuși la obstrucția căilor respiratorii, în special cei cu antecedente de intervenții chirurgicale la nivelul căilor respiratorii. În cazul în care există o implicare a limbii, glotei sau laringelui, care poate provoca obstrucția căilor respiratorii, un tratament adecvat include administrarea subcutanată a soluției de epinefrină 1: 1000 (0,3 ml până la 0,5 ml) și/sau alte măsuri menite să asigure permeabilitatea căilor respiratorii și care trebuie aplicate prompt.

S-a raportat că pacienții de rasă negroidă tratați cu inhibitori ai ECA prezintă o incidență mai mare a angioedemului, comparativ cu cei de rasă albă. Cu toate acestea, se pare că pacienții de rasă negroidă prezintă, în general, un risc crescut de angioedem

Pacienții cu antecedente de angioedem nelegate de tratamentul cu inhibitori ECA pot prezenta un risc crescut de a dezvolta angioedem în timpul tratamentului cu inhibitori ai 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. Tratamentul cu enalapril 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 inhibitori ECA cu racecadotril, inhibitori mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin poate determina un risc crescut de angioedem (de exemplu, edemul căilor respiratorii sau a limbii, cu sau fără tulburări respiratorii) (vezi pct. 4.5). Se recomandă prudență la inițierea tratamentului cu racecadotril, inhibitorul mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin la un pacient care deja ia un inhibitor ECA.

Reacții anafilactoide în timpul desensibilizării contra veninului de hymenoptera

În cazuri rare, pacienții tratați cu inhibitori ai ECA în timpul tratamentului de desensibilizare cu venin de albină sau viespi au dezvoltat reacții anafilactoide care pun viața în pericol. Aceste reacții pot fi evitate prin întreruperea temporară a inhibitorilor ECA înainte de fiecare desensibilizare.

Reacții anafilactoide în timpul LDL aferezei

Pacienții tratați cu inhibitori ai ECA în timpul aferezei lipoproteinelor cu densitate mică (LDL) cu sulfat de dextran au prezentat reacții de tip alergic (anafilactoide), care pun viața în pericol. Aceste reacții au fost evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitori ai ECA înainte de fiecare afereză.

Tuse

În timpul tratamentului cu inhibitori ai ECA a fost raportată tusea. Caracteristic, tusea este neproductivă, persistentă și dispare după întreruperea tratamentului. Tusea indusă de inhibitori ECA ar trebui luată în considerare ca parte a diagnosticului diferențial al tusei.

Chirurgie/anestezie

La pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore sau în timpul anesteziei cu medicamente care produc hipotensiune arterială, enalaprilul poate bloca formarea angiotensinei II, secundar eliberării compensatorii de renină. Hipotensiunea arterială apărută prin acest mecanism poate fi corectată prin expansiune de volum (vezi pct. 4.5).

Sarcina

Tratamentul cu inhibitori ai ECA nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu inhibitor al ECA este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în sarcină. Când sarcina este diagnosticată, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie întrerupt imediat, și, dacă este cazul, trebuie inițiată terapie alternativă (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Diferențe etnice

Ca și în cazul altor inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, enalaprilul este aparent mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la persoanele de rasă negroidă, decât la cei din alte rase, posibil datorită unei prevalențe mai mari a unor niveluri mici de renină în populația hipertensivă de rasă negroidă.

Hidroclorotiazidă

Insuficiență renală

Tiazidele pot să nu fie diureticele adecvate pentru utilizare la pacienții cu insuficiență renală și sunt ineficiente la valori ale clearance-ului creatininei 30 ml/min. sau mai mici (de exemplu, insuficiență renală moderată sau severă) (vezi pct. 4.2 și *Atenționări și precauții speciale pentru utilizare, Maleat de enalapril-hidroclorotiazidă, Afectarea funcției renale, Maleat de enalapril, Insuficiență renală* în pct. 4.4).

Enap-H nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei \leq 80 ml/min) până când titrarea componentelor individuale nu demonstrează necesitatea dozelor prezente în comprimatul combinat.

Boala hepatică

Tiazidele trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică sau boală hepatică progresivă, deoarece modificările minore ale echilibrului hidric și electrolitic pot precipita comă hepatică (vezi *Atenționări și precauții speciale pentru utilizare, Maleat de enalapril, Insuficiență hepatică* în pct. 4.4).

Efecte metabolice și endocrine

Terapia cu tiazide poate afecta toleranța la glucoză. Poate fi necesară ajustarea dozei de antidiabetice, inclusiv insulină (a se vedea *Atenționări și precauții speciale pentru utilizare, Maleat de enalapril, Pacienții diabetici* în pct. 4.4). Tiazidele pot scădea nivelurile serice de sodiu, magneziu și potasiu.

Creșterea nivelului de colesterol și trigliceride poate fi asociată cu terapia cu diuretice tiazidice; cu toate acestea, pentru doza de 12,5 mg de hidroclorotiazidă a fost raportat un efect minim sau chiar lipsa acestui efect. În plus, în studiile clinice cu hidroclorotiazidă 6 mg nu a fost raportat nici un efect semnificativ clinic asupra nivelului de glucoză, colesterol, trigliceride, sodiu, magneziu sau potasiu în sânge.

Terapia cu tiazide poate precipita hiperuricemia sau guta la unii pacienți. Acest efect asupra uricemiei pare a fi dependent de doză. În plus, enalaprilul poate crește nivelul de acid uric în urină și, astfel, poate atenua efectul hiperuricemic al hidroclorotiazidei.

Ca și în cazul oricărui pacient tratat cu diuretice, trebuie efectuată la intervale adecvate determinarea periodică a electroliților serici.

Tiazidele (inclusiv hidroclorotiazida) pot provoca dezechilibre hidrice sau electrolitice (hipokaliemie, hiponatremie și alcaloză hipocloremică). Semne de avertizare ale dezechilibrului hidric sau electrolitic sunt xerostomie, sete, slăbiciune, letargie, somnolență, neliniște, durere sau crampe musculare, miastenie, hipotensiune arterială, oligurie, tahicardie și tulburări gastrointestinale, cum ar fi greață și vărsături.

Deși hipokaliemia se poate dezvolta în timpul utilizării diureticelor tiazidice, tratamentul asociat cu enalaprilul poate reduce hipokaliemia indusă de diuretice. Riscul de hipokaliemie este cel mai mare la pacienții cu ciroză hepatică, la pacienții care prezintă diureză rapidă, la pacienții cu aport oral inadecvat de electroliți și la pacienții care administrează tratament concomitent cu corticosteroizi sau ACTH (vezi pct. 4.5).

Poate apărea hiponatremie la pacienții care prezintă edeme în caz de temperatură ridicată a mediului ambiant. Deficitul de clor este, în general, ușor și, de obicei, nu necesită tratament.

Tiazidele pot scădea excreția urinară de calciu și pot determina o creștere intermitentă și ușoară a calciului seric în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Hipercalcemia marcată poate fi o dovadă a hiperparatiroidismului latent. Administrarea tiazidelor trebuie întreruptă înainte de efectuarea testelor pentru funcția paratiroidă.

S-a demonstrat că diureticele tiazidice cresc excreția urinară a magneziului, care poate conduce la hipomagneziemie.

Tulburări oculare

Efuziune coroidiană, miopie acută și glaucom secundar cu unghi închis:

Sulfonamidele sau derivații sulfonamidici pot provoca o reacție idiosincronică care are ca rezultat efuziune coroidiană cu defect de câmp vizual, miopie tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Simptomele includ debutul acut al scăderii acuității vizuale sau dureri oculare și apar de obicei în câteva ore până la săptămâni de la inițierea medicamentului. Glaucomul acut cu unghi închis netratat poate duce la pierderea permanentă a vederii. Tratamentul principal este întreruperea administrării medicamentului cât mai rapid posibil. Dacă presiunea intraoculară rămâne necontrolată pot fi luate în considerare tratamente medicale sau chirurgicale prompte. Factorii de risc pentru dezvoltarea glaucomului acut cu unghi închis pot include antecedente de alergie la sulfonamide sau la penicilină.

Toxicitate respiratorie acută

După administrarea de hidroclorotiazidă, au fost raportate cazuri severe foarte rare de toxicitate respiratorie acută, inclusiv sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA). Edemul pulmonar se dezvoltă de obicei în câteva minute până la ore după administrarea de hidroclorotiazidă. La debut, simptomele includ dispnee, febră, deteriorare pulmonară și hipotensiune arterială. Dacă se suspectează diagnosticul de SDRA, Enap-H trebuie sistat și trebuie administrat un tratament adecvat. Hidroclorotiazida nu trebuie administrată la pacienții care au prezentat anterior SDRA după administrarea de hidroclorotiazidă.

Testarea antidoping

Hidroclorotiazida conținută în acest medicament poate produce o reacție pozitivă la un test antidoping.

Hipersensibilitate

La pacienții care administrează tiazide pot apărea reacții de sensibilitate cu sau fără antecedente de alergie sau de astm bronșic. În legătură cu utilizarea de tiazide a fost raportată exacerbarea sau activarea lupusului 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 oricăror 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).

Excipienți

Enap-H 10 mg/25 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.

Enap-H 10 mg/25 mg conține sodiu. Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune **Maleat de enalapril-hidroclorotiazidă**

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

Datele din studiile clinice au arătat că blocarea duală a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) prin utilizarea combinată a inhibitorilor ECA, blocantelor receptorilor angiotensinei II sau aliskiren este asociată cu o frecvență mai mare a evenimentelor adverse, cum ar fi hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și scăderea funcției renale (inclusiv insuficiența renală acută) în comparație cu utilizarea unui singur agent cu acțiune asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Alte medicamente antihipertensive

Poate apărea efect aditiv atunci când Enap-H este utilizat concomitent cu alt tratament antihipertensiv. Utilizarea concomitentă cu nitroglicerina și alți nitrați sau alte vasodilatatoare poate reduce și mai mult tensiunea arterială.

Litiu

La administrarea concomitentă a litiului cu inhibitori ECA a fost raportată creșterea reversibilă a concentrațiilor plasmatice și toxicității litiului. Utilizarea concomitentă de diuretice tiazidice poate crește și mai mult nivelul de litiu și spori riscul de toxicitate a litiului determinat de inhibitori ai ECA.

Utilizarea litiului nu este recomandată, dar în cazul în care asocierea se dovedește a fi necesară, trebuie efectuată monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice ale litiului (vezi pct. 4.4).

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

Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitorii selectivi ai ciclooxigenazei-2 (inhibitorii COX-2) pot reduce efectul diureticelor și altor medicamente antihipertensive. Prin urmare, efectul antihipertensiv al antagoniștilor receptorilor angiotensinei II, al inhibitorilor ECA sau al diureticelor poate fi atenuat de AINS, inclusiv inhibitorii selectivi ai COX-2. Administrarea concomitentă de AINS (inclusiv inhibitori COX-2) și antagoniști ai receptorilor angiotensinei II sau inhibitori ai ECA exercită un efect aditiv asupra creșterii potasiului seric și poate duce la o deteriorare a funcției renale. Aceste efecte sunt de obicei reversibile. Rareori, poate să apară insuficiență renală acută, în special la pacienții cu funcție renală compromisă (cum sunt vârstnicii sau pacienții cu depleție de volum, inclusiv cei aflați sub tratament diuretic). Prin urmare, combinația trebuie administrată cu precauție la pacienții cu funcție renală compromisă.

Maleat de enalapril

Diuretice care economisesc potasiu, suplimente de potasiu sau alte medicamente care pot crește potasiul seric

Inhibitorii ECA atenuază pierderea de potasiu indusă de diuretice.

Diureticele care economisesc potasiul (de exemplu, spironolactonă, eplrenonă, triamterenă sau amiloridă), suplimentele de potasiu sau substituenții de sare care conțin potasiu sau alte

medicamente care pot crește potasiul seric (de exemplu, heparina, produsele care conțin trimetoprim, cum ar fi cotrimoxazol) pot determina creșteri semnificative ale potasiului seric. Dacă utilizarea concomitentă a enalaprilului și a oricăruia dintre agenții menționați mai sus este considerată adecvată, acestea trebuie utilizate cu precauție și cu monitorizarea frecventă a potasiului seric (vezi pct. 4.4).

Diuretice (tiazide sau diuretice de ansă)

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

Antidepresive triciclice/antipsihotice/anestezice

Utilizarea concomitentă a unor anestezice, antidepresive triciclice și antipsihotice cu inhibitori ai ECA poate conduce la o reducere suplimentară a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.4).

Simpatomimetice

Simpatomimeticele pot reduce efectele antihipertensive ale inhibitorilor ECA (vezi pct. 4.5).

Antidiabetice

Studiile epidemiologice au sugerat că administrarea concomitentă de inhibitori ai ECA și medicamente antidiabetice (insuline, antidiabetice orale) poate determina un efect sporit de scădere a glicemiei, cu majorarea riscului de hipoglicemie. Apariția acestui fenomen pare a fi mai probabilă în primele săptămâni de tratament asociat și la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Alcool

Alcoolul potențează efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA.

Acid acetilsalicilic, trombolitice și β -adrenoblocante

Enalaprilul poate fi administrat în condiții de siguranță în asociere cu acid acetilsalicilic (în doze cardiologice), trombolitice și β -blocante.

Aur

La pacienții în tratament cu preparate injectabile cu aur (aurotiomalat de sodiu) și terapie concomitentă cu inhibitori ECA, inclusiv enalapril, au fost raportate rar reacții nitritoide (simptomele includ hiperemia feței, greață, vărsături și hipotensiune arterială).

Medicamente care cresc riscul de angioedem

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

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

Hidroclorotiazidă

Relaxante musculare nedepolarizante

Tiazidele pot crește răspunsul clinic la tubocurarină.

Alcool etilic, barbiturice sau analgezice opioide

Poate să apară potențarea hipotensiunii arteriale ortostatice.

Medicamente antidiabetice (antidiabetice orale și insulină)

Poate fi necesară ajustarea dozei de medicament antidiabetic (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Rășini de tip colestiramină și colestipol

Absorbția hidroclorotiazidei este redusă în prezența rășinilor schimbătoare de anioni. Dozele unice de rășini de tip colestiramină sau colestipol leagă hidroclorotiazida și scad absorbția acesteia din tractul gastrointestinal cu până la 85% și 43%, respectiv.

Medicamente care determină creșterea intervalului QT (de exemplu, chinidina, procainamida, amiodarona, sotalol)

Risc crescut de torsadă a vârfurilor.

Glicozide digitalice

Hipokaliemia poate sensibiliza sau exagera răspunsul cordului la efectele toxice ale digitalicelor (de exemplu, excitabilitate ventriculară crescută).

Corticosteroidi, ACTH

Depleție intensificată de electroliți, în special hipokaliemie.

Diuretice kaliuretice (de exemplu, furosemid), carbenoxolonă, sau abuzul de laxative

Hidroclorotiazida poate crește pierderea de potasiu și/sau magneziu.

Amine vasoactive (de exemplu, noradrenalină)

Efectul aminelor vasoactive poate fi redus (vezi pct. 4.5).

Citostatice (de exemplu, ciclofosfamidă, metotrexat)

Tiazidele pot reduce eliminarea renală a medicamentelor citotoxice și pot potența efectele mielosupresive ale acestora.

Populația pediatrică

Studii de interacțiune au fost efectuate numai la adulți

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Inhibitori ECA

Nu se recomandă utilizarea inhibitorilor ECA în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea inhibitorilor ECA este contraindicată în al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Dovezile epidemiologice legate de riscul de teratogenitate în urma expunerii la inhibitori ECA în timpul primului trimestru de sarcină nu au fost concludente; totuși, o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu inhibitor al ECA este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în sarcină. Când sarcina este diagnosticată, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie întrerupt imediat, și, dacă este cazul, trebuie inițiată terapie alternativă.

Expunerea la tratamentul cu inhibitori ai ECA în al doilea și al treilea trimestru de sarcină se cunoaște că induce fetotoxicitate la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, întârzierea osificării craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3). A fost raportat oligohidramnios matern, care, probabil, reprezintă scăderea funcției

renale fetale, care poate duce la contracturi ale membrelor, deformații craniofaciale și dezvoltarea hipoplastică a plămânilor.

Dacă expunerea la inhibitori ai ECA au avut loc din al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea ecografică a funcției renale și a craniului. Copiii ale căror mame au administrat inhibitori ai ECA trebuie monitorizați atent pentru hipotensiune arterială (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Hidroclorotiazidă

Există o experiență limitată cu hidroclorotiazidă în timpul sarcinii, mai ales în primul trimestru. Studiile la animale sunt insuficiente.

Hidroclorotiazida penetrează bariera placentară.

Datorită mecanismului farmacologic de acțiune al hidroclorotiazidei, utilizarea sa în al doilea și al treilea trimestru de sarcină poate compromite perfuzia feto-placentară și poate determina efecte fetale și neonatale, cum ar fi icter, tulburări ale echilibrului electrolitic și trombocitopenie.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratamentul edemelor gestaționale, hipertensiunii gestaționale sau pre-eclampsiei, datorită riscului de reducere a volumului plasmatic și hipoperfuzie placentară, fără un efect benefic asupra evoluției maladiei.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la femeile gravide, cu excepția cazurilor rare în care nu poate fi folosit nici un alt tratament.

Alăptarea

Enalapril

Datele farmacocinetice limitate demonstrează concentrații foarte mici în laptele matern (vezi pct. 5.2). Deși aceste concentrații par a fi irelevante clinic, nu este recomandată utilizarea de Enap-H 10 mg/25 mg la femeile care alăptează nou-născuții prematuri sau în primele câteva săptămâni după naștere, din cauza riscului ipotetic de efecte cardiovasculare și renale, de asemenea, din cauză că nu există suficientă experiență clinică.

În cazul unui sugar cu vârstă mai mare, utilizarea de Enap-H 10 mg/25 mg de către mama care alăptează poate fi luată în considerare dacă acest tratament este necesar pentru mama, iar sugarul este monitorizat pentru orice efecte adverse.

Hidroclorotiazidă

Hidroclorotiazida se excretă în cantități mici în laptele uman. Tiazidele în doze mari provoacă diureză intensă, care poate inhiba secreția de lapte. Nu se recomandă utilizarea Enap-H 10 mg/25 mg în timpul alăptării. Dacă Enap-H 10 mg/25 mg este utilizat în timpul alăptării, dozele trebuie menținute cât mai mici posibile.

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

În cazul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor, trebuie de ținut cont de faptul că ocazional pot să apară amețeli sau fatigabilitate (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în timpul studiilor clinice cu enalapril/hidroclorotiazidă au fost cefaleea și tusea.

Următoarele reacții adverse nedorite au fost raportate pentru enalapril/hidroclorotiazidă, enalapril în monoterapie sau hidroclorotiazidă în monoterapie, fie în timpul studiilor clinice, fie după comercializarea medicamentului.

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ la $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1,000$ la $< 1/100$)

- Rare ($\geq 1/10,000$ la $< 1/1,000$)
- Foarte rare ($< 1/10,000$)
- Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată reieșind din datele disponibile)

Frecvența reacțiilor adverse enumerate de sisteme de organe individuale:

Tulburări hematologice și limfatice

- Mai puțin frecvente: anemie (inclusiv aplastică și hemolitică).
- Rare: neutropenie, scăderea hemoglobinei, scăderea hematocritului, trombocitopenie, agranulocitoză, depresia măduvei osoase, leucopenie, pancitopenie, limfadenopatie, boli autoimune.

Neoplasme benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi):

Cu frecvență necunoscută: cancer de piele non-melanom (carcinom celular bazal și carcinom cu celule scuamoase)¹

Tulburări endocrine

- Cu frecvență necunoscută: sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH).

Tulburări metabolice și de nutriție

- Frecvente: hipokaliemie, creșterea colesterolului și trigliceridelor serice, 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 și tulburări psihice

- Frecvente: cefalee, depresie, sincopă, alterarea gustului.
- Mai puțin frecvente: confuzie, somnolență, insomnie, nervozitate, paretezii, vertij, scăderea libido-ului**.
- Rare: vise anormale, tulburări de somn, pareză (din cauza hipokaliemiei).

Tulburări oculare

- Foarte frecvente: vedere încețoșată.
- Cu frecvență necunoscută: efuziune coroidiană.

Tulburări acustice și vestibulare

- Mai puțin frecvente: tinitus.

Tulburări cardiace și vasculare

- Foarte frecvente: amețeli.
- Frecvente: hipotensiune arterială, hipotensiune ortostatică, tulburări de ritm, angină pectorală tahicardie
- Mai puțin frecvente: hiperemia feței, palpitații, infarct miocardic sau accident vascular cerebral*, posibil secundar hipotensiunii excesive la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4).
- Rare: fenomen Raynaud.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

- Foarte frecvente: tuse.
- Frecvente: dispnee.
- Mai puțin frecvente: rinoree, durere în gât și răgușeală, bronhospasm/astm bronșic.
- Rare: infiltrate pulmonare, tulburări respiratorii (inclusiv pneumopatie și edem pulmonar), rinită, alveolita alergică/pneumonie eozinofilică

- Foarte rare: sindrom de distresă respiratorie acută (SDRA) (vezi pct. 4.4).

Tulburări gastrointestinale

- Foarte frecvente: greață.
- Frecvente: diaree, dureri abdominale.
- Mai puțin frecvente: ileus, pancreatită, vărsături, dispepsie, constipație, anorexie, iritații gastrice, xerostomie, ulcer peptic, flatulență**.
- Rare: stomatita/ulcerații aftoase, glosită.
- Foarte rare: angioedem intestinal.

Tulburări hepatobiliare

- Rare: insuficiență hepatică, necroză hepatică (poate fi letală), hepatită de origine hepatocelulară sau colestatică, icter, colecistită (în special la pacienții cu litiază biliară preexistentă).

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

- Frecvente: erupții cutanate (exantem), hipersensibilitate/angioedem: au fost raportate angioedem al feței, extremităților, buzelor, limbii, glotei și/sau laringelui (vezi pct. 4.4).
- Mai puțin frecvente: diaforeză, prurit, urticarie, alopecie.
- Rare: eritem multiform, sindrom Stevens-Johnson, dermatită exfoliativă, necroliză epidermică toxică, purpura, lupus eritematos cutanat, eritrodermie, pemfigus.

A fost raportat un complex de simptome, care poate include unele sau toate dintre aceste simptome: febră, serozită, vasculită, mialgie/miozită, artralgi/artrita, testul la anticorpi antinucleari pozitiv, creșterea VSE, eozinofilie și leucocitoză. Pot să apară erupții cutanate, fotosensibilitate sau alte manifestări dermatologice.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

- Frecvente: crampe musculare†
- Mai puțin frecvente: artralgi**.

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: durere în piept, oboseală.
- Mai puțin frecvente: stare generală de rău, febră.

Investigații diagnostice

- Frecvente: hiperkaliemie, creșterea creatininei serice.
- Mai puțin frecvente: creșteri ale ureei în sânge, hiponatriemie.
- Rare: creșteri ale enzimelor hepatice, creșterea bilirubinei serice.

* Ratele de incidență au fost comparabile cu cele din grupurile placebo și de control activ în studiile clinice

** Aceste reacții adverse sunt relevante doar pentru doze de hidroclorotiazidă 12,5 mg și 25 mg.

† Frecvența crampelor musculare definită ca frecventă, de regulă, se referă la dozele de hidroclorotiazidă 12,5 mg și 25 mg, în timp ce frecvența reacțiilor definită ca mai puțin frecventă se referă la doze de hidroclorotiazidă de 6 mg.

¹Cancer de piele non-melanom: Pe baza datelor disponibile din studiile epidemiologice, s-a observat o asociere dependentă de doză cumulativă între HCTZ și CPNM (vezi și pct. 4.4 și 5.1).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amdm.gov.md sau prin e-mail: farmacovigilenta@amdm.gov.md.

4.9 Supradozaj

Maleat de enalapril + hidroclorotiazidă

Nu există date specifice disponibile cu privire la tratamentul supradozajului cu Enap-H.

Tratament

Terapia este simptomatică și de susținere. Terapia cu Enap-H trebuie întreruptă, iar pacientul trebuie ținut sub supraveghere atentă. Măsurile de precauție recomandate includ inducerea vomiei, administrarea de cărbune activat și administrarea unui laxativ dacă ingerarea a fost recentă și corectarea depleției de volum, a tulburărilor electrolitice și a hipotensiunii prin terapie standard.

Maleat de enalapril

Simptome

Cele mai evidente semne de supradozaj raportate până în prezent sunt hipotensiunea arterială marcată, care se manifestă începând cu 6 ore de la ingestia comprimatelor, concomitent cu blocarea sistemului renină-angiotensină, și stupoare. Simptomele asociate supradozajului cu inhibitori ai ECA pot include șoc circulator, tulburări electrolitice, insuficiență renală, hiperventilație, tahicardie, palpitații, bradicardie, amețeli, anxietate și tuse. Nivelurile serice de enalapril de la 100 la 200 de ori mai mari decât cele observate de obicei după administrarea dozelor terapeutice au fost raportate după ingestia a 300 mg și respectiv, 440 mg maleat de enalapril.

Tratament

Tratamentul recomandat al supradozajului este perfuzia intravenoasă a soluției izotonice de clorură de sodiu. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în poziție de șoc. Dacă este disponibil, poate fi luat în considerare și tratamentul perfuzabil cu angiotensină II și/sau administrarea intravenoasă de catecolamine. Dacă ingestia a avut loc recent, să vor lua măsuri în vederea eliminării maleatului de enalapril (de exemplu, vărsături, lavaj gastric, administrarea de absorbant și sulfat de sodiu). Enalaprilatul, metabolitul activ al enalaprilului, poate fi eliminat prin hemodializă (vezi pct. 4.4). Terapia cu pacemaker cardiac este indicată pentru bradicardia refractară la terapie. Se recomandă monitorizarea continuă a semnelor vitale, a electroliților serici și concentrațiilor de creatinină.

Hidroclorotiazidă

Simptome

Cele mai frecvente semne și simptome observate sunt cele cauzate de depleția de electroliți (hipokaliemie, hipocloremie, hiponatriemie) și deshidratare, rezultate din diureza excesivă. Dacă au fost, de asemenea, administrate digitale, hipokaliemia poate exacerba aritmiile cardiace.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori ai ECA și diuretice. Cod ATC: C09BA02.

Mecanism de acțiune

Enalaprilul este un inhibitor al ECA. În organism este metabolizat rapid până la enalaprilat, care este un inhibitor puternic al ACE.

Principalele efecte ale inhibării ACE sunt: concentrații reduse de angiotensină II și aldosteron în circulația sanguină, inhibarea activității angiotensinei II tisulare, eliberarea crescută de renină, stimularea sistemului vasodepresor kalikreină-kinină, supresia sistemului nervos simpatic și eliberarea crescută de prostaglandine și a factorului de relaxare a endoteliului vascular.

Efecte farmacodinamice

Astfel, enalaprilul blochează degradarea bradikininei, o peptidă potențial vasodepresoare. Cu toate acestea, rolul bradikininei în apariția efectelor terapeutice ale enalaprilului nu a fost încă elucidat.

Mecanism de acțiune

În timp ce mecanismul prin care enalaprilul scade tensiunea arterială este considerat a fi în primul rând suprimarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, care joacă un rol important în reglarea tensiunii arteriale, enalaprilul manifestă efect antihipertensiv chiar și la pacienții cu hipertensiune arterială cu renină scăzută.

Efectul maxim al enalaprilului survine după 6-8 ore. Efectul persistă, de obicei, timp de până la 24 de ore, permițând, astfel, administrarea de 1-2 ori pe zi.

Maleat de enalapril-hidroclorotiazidă

Hidroclorotiazida este un diuretic și antihipertensiv care crește activitatea reninei plasmatică. Deși enalaprilul în monoterapie manifestă afect antihipertensiv chiar și la pacienții cu hipertensiune arterială cu renina scăzută, administrarea concomitentă de hidroclorotiazidă la acești pacienți conduce la o reducere mai mare a tensiunii arteriale.

Blocarea dublă

Două studii clinice mari, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) au examinat utilizarea combinației dintre un inhibitor al ECA cu un blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET a fost un studiu efectuat la pacienți cu antecedente de boli cardiovasculare sau cerebrovasculare, sau cu diabet zaharat tip 2 însoțit de dovezi de afectare a organelor-țintă.

VA NEPHRON-D a fost un studiu la pacienți cu diabet zaharat tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au arătat nici un efect benefic semnificativ asupra maladiilor renale și/sau rezultatelor cardiovasculare și mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, leziuni renale acute și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Având în vedere proprietățile farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante și pentru alți inhibitori ai ECA și blocante ale receptorilor de angiotensina II.

Inhibitorii ECA și blocantele receptorilor angiotensinei II nu ar trebui utilizate concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a fost un studiu conceput pentru testarea beneficiului adăugării aliskirenului la terapia standard cu un inhibitor ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiuni renale cronice, maladii cardiovasculare, sau ambele. Studiul a fost oprit anticipat, din cauza unui risc crescut de rezultate negative. Moartea de origine cardiovasculară și

accidentul vascular cerebral au fost numeric mai frecvente în grupul cu aliskiren, decât în grupul placebo, precum și reacțiile adverse, inclusiv grave (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și disfuncție renală) au fost raportate mai frecvent în grupul cu aliskiren, decât în grupul placebo.

Cancer de piele non-melanom

Pe baza datelor disponibile din studiile epidemiologice, sa observat o asociere dependentă de doză cumulativă între HCTZ și CPNM. Un studiu a inclus o populație compusă din 71.533 de cazuri de CCB și de 8.629 cazuri de CCS corelată la 1.430.833 și, respectiv, 172.462 a populației de control. Utilizarea înaltă HCTZ (≥ 50.000 mg cumulativ) a fost asociată cu un OR ajustat de 1,29 (CI 95%: 1,23-1,35) pentru BCC și 3,98 (CI 95%: 3,68-4,31) pentru CCS.

A fost observată o relație clară de răspuns la doză cumulativă atât pentru CCB, cât și pentru CCS. Un alt studiu a arătat o posibilă asociere între cancerul de buze (CCS) și expunerea la HCTZ: au fost corelate 633 de cazuri de cancer de buze

cu 63,067 a populației de control, utilizând o strategie de eșantionare a riscurilor. A fost demonstrată o relație de răspuns la doză cumulativă cu OR 2.1 (CI: 1,7-2,6) ajustată la OR 3,9 (3,0-4,9) pentru utilizare înaltă ($\sim 25,000$ mg) și OR 7,7 (5,7-10,5) pentru doza cea mai mare cumulativă (~ 100000 mg) (vezi și pct. 4.4).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Enalapril

Absorbție

Maleatul de enalapril administrat oral este absorbit rapid, iar concentrațiile plasmatice maxime de enalapril sunt atinse în decurs de 1 oră. Pe baza recuperării urinare, gradul de absorbție al enalaprilului din maleatul de enalapril administrat oral este de cca. 60%.

După absorbție, enalaprilul administrat oral este hidrolizat rapid și extensiv la enalaprilat, un inhibitor puternic al ECA. Concentrațiile plasmatice maxime de enalaprilat sunt atinse la 3-4 ore după o doză orală de maleat de enalapril. Componentele principale din urină sunt enalaprilatul, care reprezintă aproximativ 40% din doză, și enalaprilul intact. Cu excepția conversiei la enalaprilat, nu există dovezi de metabolizare semnificativă a enalaprilului. Profilul concentrației serice al enalaprilatului prezintă o fază terminală prelungită, aparent asociată cu legarea de ACE. La subiecții cu funcție renală normală, concentrațiile serice de enalaprilat la starea de echilibru au fost atinse până în a patra zi de administrare de maleat de enalapril. Absorbția maleatului de enalapril oral nu este afectată de prezența alimentelor în tractul gastrointestinal. Gradul de absorbție și hidroliză a enalaprilului este același pentru diferite doze în intervalul terapeutic recomandat.

Distributie

Studiile la câini indică faptul că enalaprilul traversează slab sau chiar deloc bariera hemato-encefalică; enalaprilatul nu penetrează în creier. Enalaprilul traversează bariera placentară.

Hidroclorotiazida traversează bariera placentară, dar nu și bariera hemato-encefalică.

Biotransformare

În afară de conversia la enalaprilat, nu există semne de metabolizare semnificativă a enalaprilului. Hidroclorotiazida nu este metabolizată, dar este eliminată rapid prin rinichi.

Eliminare

Enalaprilatul este excretat în principal prin rinichi. Principalele componente în urină sunt enalaprilatul, reprezentând cca. 40% din doză și enalapril nemodificat. Timpul de înjumătățire efectiv pentru acumularea de enalaprilat după doze multiple de maleat de enalapril este de 11 ore.

Când nivelul plasmatic al hidroclorotiazidei este monitorizat timp de cel puțin 24 de ore, timpul de înjumătățire plasmatică variază între 5,6 și 14,8 ore. Hidroclorotiazida nu este metabolizată, dar este

eliminată rapid pe cale renală. Cel puțin 61% din doza orală este excretată în stare nemodificată în 24 de ore.

Insuficiența renală

Enalaprilatul poate fi eliminat din circulația generală prin hemodializă.

Alăptarea

După o singură doză de 20 mg, administrată pe cale orală la 5 femei în perioada postpartum, concentrația maximă medie a enalaprilului în lapte a fost de 1,7 mcg/l (interval 0,54-5,9 mcg/l) de la 4 la 6 ore după administrare.

Nivelul mediu al concentrației maxime a enalaprilatului a fost de 1,7 mcg/l (interval 1,2-2,3 mcg/l); concentrațiile maxime s-au observat la momente diferite în perioada de 24 de ore. Folosind datele nivelului maxim în lapte, aportul maxim estimat la un copil alăptat exclusiv la sân ar fi de aproximativ 0,16% din doza maternă, ajustată în funcție de greutate. O femeie care a administrat oral enalapril 10 mg pe zi timp de 11 luni a avut niveluri maxime de enalapril în lapte de 2 mcg/l peste 4 ore de la administrare și niveluri maxime de enalaprilat de 0,75 mcg/l după aproximativ 9 ore de la administrare. Valorile totale a cantității de enalapril și enalaprilat măsurate în lapte în perioada de 24 ore au fost 1,44 mcg/l și 0,63 mcg/l, respectiv. Nivelurile de enalaprilat în lapte au fost nedetectabile (<0,2 mcg/l) peste 4 ore de la administrarea unei doze unice de enalapril 5 mg de către o mamă și de 10 mg de către 2 mame; nivelurile de enalapril nu au fost determinate.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu există informații relevante.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat

Galben de chinolină (E 104)

Amidon de porumb

Amidon pregelatinizat

Talc

Hidrogenocarbonat de sodiu

Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este aplicabil.

6.3 Perioada de valabilitate

60 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere (folie de Alu, OPA/Alu/PVC folie): 20 comprimate (2 blistere a câte 10 comprimate) în cutie.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE
27901

9. DATA AUTORIZĂRII
27.06.2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI
Iunie 2022

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amdm.gov.md/>