

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Enap-HL 10 mg/12,5 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipienți 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.

Enap-HL 10 mg/12,5 mg comprimate: comprimate rotunde, plate, de culoare albă, cu linie mediană pe una dintre fețe, cu margini teșite. Linia mediană are doar rolul de a facilita ruperea comprimatului pentru a fi înghițit mai ușor și nu de divizare în doze egale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Enap-HL este indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale ușoare până la moderate la pacienții care au fost stabiliți cu componentele individuale administrate în aceleași proporții. (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1.)

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Doza de Enap-HL trebuie determinată în principal pe baza experienței cu componentul maleat de enalapril.

##### Adulți

##### *Hipertensiune arterială esențială*

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

### *Tratamentul anterior cu diuretice*

După doza inițială de Enap-HL poate să apară hipotensiune arterială simptomatică. Riscul este mai mare la pacienții cu depleție de volum sau sare ca urmare a tratamentului anterior cu diuretice. Tratamentul anterior cu diuretice trebuie sistat cu 2-3 zile înainte de tratamentul cu Enap-HL.

### *Pacienții cu insuficiență renală*

Tiazidele sunt mai puțin eficiente la pacienții cu insuficiență renală și sunt ineficiente la pacienții cu clearance-ul creatininei 30 ml/min sau mai puțin (de exemplu, cu insuficiență renală moderată până la severă). La pacienții cu clearance-ul creatininei  $>30$  și  $<80$  ml/min Enap-HL trebuie utilizat după titrarea fiecărui component.

### *Persoanele vârstnice*

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

### *Copii și adolescenți*

Nu au fost încă stabilite siguranța și eficacitatea Enap-HL la copii și adolescenți.

### Mod de administrare

Medicamentul trebuie administrat oral.

## **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanțele active sau oricare dintre componentele medicamentului, enumerate la pct. 6.1
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei  $<30$  ml/min).
- Anurie.
- Antecedente de edem angioneurotic asociat cu tratamentul anterior cu inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA).
- Angioedem ereditar sau idiopatic.
- Hipersensibilitate la derivați de sulfonamidă
- 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-HL cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală ( $\text{RFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (vezi pct. 4.5 și 5.1).
- Utilizarea concomitentă cu tratamentul cu sacubitril/valsartan. Enap-HL 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 pentru utilizare**

### **Maleat de enalapril-hidroclorotiazidă**

#### Hipotensiune arterială și dezechilibru hidro-electrolitic

Hipotensiunea arterială simptomatică este rară la pacienții cu hipertensiune arterială necomplicată. La

pacienții hipertensivi hipotensiunea simptomatică este mai probabil să apară la pacienții cu depleție de volum, de exemplu, prin terapie diuretică, restricție alimentară a sării, diaree sau vărsături (vezi pct.

4.5 și 4.8). Determinarea regulată a electroliților serici trebuie efectuată la intervale adecvate la acești pacienți. O atenție specială trebuie acordată pacienților cu boala cardiacă ischemică sau

boală cerebrovasculară, deoarece o scădere excesivă a tensiunii arteriale ar putea duce la infarct miocardic sau tromboză cerebrală.

La pacienții hipertensivi cu insuficiență cardiacă, cu sau fără insuficiență renală asociată, a fost observată hipotensiune arterială simptomatică. Aceasta este cel mai probabil să apară la pacienții cu grade mai severe de insuficiență cardiacă, după cum se reflectă în utilizarea unor doze mari de diuretice de ansă, hiponatremie sau insuficiență renală funcțională. La acești pacienți, tratamentul trebuie început sub supraveghere medicală și pacienții trebuie monitorizați cu atenție, ori de câte ori doza de Enap-HL și/sau diuretic este ajustată. Considerații similare pot fi aplicate și în cazul pacienților cu boala cardiacă ischemică sau boală cerebrovasculară, la care o scădere excesivă a tensiunii arteriale ar putea duce la infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

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. După restabilirea volumului sanguin efectiv și a tensiunii arteriale terapia poate fi reluată cu doze mai mici sau poate fi utilizată una din componente în monoterapie.

La unii pacienți cu insuficiență cardiacă care au tensiune arterială normală sau scăzută, poate apărea scăderea suplimentară a tensiunii arteriale sistemice cu Enap-HL. Acest efect este anticipat și, de obicei, nu este un motiv pentru întreruperea tratamentului. Dacă hipotensiunea arterială devine simptomatică, poate fi necesară o reducere a dozei și/sau întreruperea diureticului și/sau Enap-HL.

#### *Insuficiență renală*

A fost raportată insuficiență renală în asociere cu enalapril, în principal la pacienții cu insuficiență cardiacă severă sau boli renale subiacente, inclusiv stenoza arterei renale. Dacă este recunoscută prompt și tratată corespunzător, insuficiența renală asociată cu terapia cu enalapril este, de obicei, reversibilă.

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

La unii pacienți fără boală renală preexistentă aparentă s-au dezvoltat creșteri, de obicei, minore și tranzitorii, ale ureei și creatininei serice, când enalaprilul a fost administrat concomitent cu un diuretic (vezi Atenționări și precauții speciale pentru utilizare, Maleat de enalapril, Insuficiență renală; Hidroclorotiazidă, Insuficiență renală în pct. 4.4). Dacă acest lucru are loc în timpul tratamentului cu Enap-HL, tratamentul trebuie întrerupt. Această situație ar trebui să crească posibilitatea de stenoza de artera renală preexistentă (a se vedea 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 a inhibitorilor ECA, a blocantelor receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului crește riscul de hipotensiune arterială, hiperkaliemie și scăderea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin utilizarea combinată a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia cu blocarea dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie să fie efectuată numai sub supravegherea specialistului și sub rezerva monitorizării frecvente a funcției renale, a electroliților și a tensiunii arteriale.

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

#### *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).

#### *Copii și adolescenți*

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

### **Maleat de enalapril**

#### *Stenoza aortică/cardiomiotopie hipertrofică*

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

#### *Insuficiență renală*

Insuficiență renală a fost raportată în asociere cu enalapril, în principal la pacienții cu insuficiență cardiacă severă sau afecțiune renală preexistentă, 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-hidroclorotiazidă, Insuficiență renală, Hidroclorotiazidă, Insuficiență renală la pct. 4.4).

#### *Hipertensiune arterială renovasculară*

Există un risc crescut de hipotensiune arterială și insuficiență renală la pacienții cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic funcțional, tratați cu inhibitori ai ECA. Insuficiența 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 în ceea ce privește administrarea de enalapril la pacienții cu transplant renal recent. Prin urmare, tratamentul cu enalapril nu este recomandat.

#### *Pacienții hemodializați*

Utilizarea de enalapril nu este indicată la pacienții care necesită dializă pentru insuficiență renală. Reacțiile anafilactice au fost raportate la pacienții dializați cu membrane cu flux înalt (de exemplu, AN69®) și tratați concomitent cu un inhibitor ECA. 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 de risc neutropenia apare rar. Enalaprilul trebuie utilizat cu precauție extremă la pacienții cu colagenoze sistemice, care administrează terapie imunosupresoare, alopurinol sau procainamidă sau la care este prezentă o combinație a acestor factori de risc, 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*

Inhibitorii ECA pot cauza hiperkaliemie deoarece inhibă eliberarea aldosteronului. Efectul nu este de obicei semnificativ la pacienții cu funcție renală normală. Factorii de risc pentru dezvoltarea hiperkaliemiei sunt insuficiența renală, agravarea funcției renale, vârsta (> 70 ani), diabetul zaharat, maladiile intercurrente, 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 administrarea altor medicamente asociate cu creșteri ale potasiului seric (de exemplu, heparină, trimetoprim sau co-trimoxazol cunoscute și ca trimetoprim/sulfametoxazol și în special antagoniști ai aldosteronului sau blocante ale receptorilor de angiotensină). Utilizarea suplimentelor de potasiu, diureticelor care economisesc potasiul sau substituenților de sare care conțin potasiu, 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. Diureticele care economisesc potasiu și blocantele receptorilor de angiotensină trebuie utilizate cu precauție la pacienții tratați cu inhibitori ECA, și trebuie monitorizată potasemia și funcția renală (a se vedea pct. 4.5).

#### *Hipoglicemie*

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 la pct. 4.4 și pct. 4.5).

#### *Hipersensibilitate/edem angioneurotic*

Edem angioneurotic al fetei, 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 astfel de cazuri maleatul de enalapril trebuie sistat imediat și pacientul trebuie monitorizat cu atenție, pentru a asigura rezoluția completă a simptomelor înainte de externarea pacientului. Chiar dacă 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 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, inhibitori mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin la un pacient care deja ia un inhibitor ECA.

#### *Reacții anafilactice în timpul desensibilizării cu venin de himenoptere*

În cazuri rare, pacienții tratați cu inhibitori ai ECA în timpul tratamentului de desensibilizare cu venin de himenoptere au dezvoltat reacții anafilactice care au pus viața în pericol. Aceste reacții pot fi evitate prin suspendarea tratamentului cu inhibitorii ECA înainte de fiecare desensibilizare.

#### *Reacții anafilactoidice în timpul LDL aferezei*

Pacienții tratați cu inhibitori ai ECA în timpul aferezei lipoproteinelor cu densitate mică (LDL) cu sulfat de dextran pot prezenta reacții anafilactice, care pot pune viața în pericol. Aceste reacții pot fi evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitori ai ECA înainte de fiecare ședință de afereză.

#### *Tusea*

În timpul tratamentului cu inhibitori ai ECA a fost raportată tusea. Specific, tusea este neproductivă, persistentă și dispare după întreruperea tratamentului. Tusea indusă de inhibitori ai ECA ar trebui luată în considerare în caz de diagnostic 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 ca rezultat al acestui mecanism poate fi corectată prin creșterea volumului de sânge circulant (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 să rămână gravide trebuie trecute la 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-HL nu trebuie administrat pacienților cu insuficiență renală (clearance-ul creatininei  $\leq 80$  ml/min) până când titrarea componentelor individuale nu a demonstrat necesitatea administrării dozelor conținute în comprimatul combinat.

### *Insuficiență hepatică*

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

### *Efecte metabolice și endocrine*

Terapia cu tiazide poate afecta toleranța la glucoză. Poate fi necesară ajustarea dozei de antidiabetice, de exemplu, insulină (a se vedea Atenționări și precauții speciale pentru utilizare, Maleat de enalapril, Pacienții diabetici, în pct. 4.4). Tiazidele pot reduce 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 provoca apariția hiperuricemiei sau gutei la unii pacienți. Acest efect asupra uricemiei pare a fi dependent de doză și nu este clinic semnificativ la doze de hidroclorotiazidă 6 mg. În plus, enalaprilul poate crește nivelul de acid uric în urină și, astfel, poate atenua efectul hiperuricemic al hidroclorotiazidei.

La orice pacient tratat cu diuretice trebuie efectuată la intervale adecvate determinarea periodică a electroliților serici.

Tiazidele (inclusiv hidroclorotiazida) pot provoca dezechilibre hidro-electrolitice (hipokaliemie, hiponatremie și alcaloză hipocloremică). Semne precocede 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 enalapril poate reduce hipokaliemia indusă de diuretice. Riscul de hipokaliemie este mai mare

la pacienții cu ciroză hepatică; care prezintă diureză rapidă; cu aport oral inadecvat de electroliți și la pacienții care administrează tratament concomitent cu corticosteroizi sau ACTH (vezi pct. 4.5).

Hiponatremia poate apărea 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 reduce excreția urinară a calciului și pot determina o creștere a calciului seric, în absența altor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. Hipercalcemia marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism latent. Tiazidele trebuie sistate înainte de efectuarea testelor pentru determinarea funcției glandei paratiroide.

S-a demonstrat că tiazidele măresc excreția urinară a magneziului, ceea ce poate conduce la hipomagneziemie.

#### *Efuziune coroidiană, miopie acută și glaucom secundar cu unghi închis*

Medicamentele sulfonamide sau derivate de sulfonamide 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 un debut acut al scăderii acuității vizuale sau dureri oculare și apar de obicei în câteva ore sau săptămâni de la începerea utilizării medicamentului. Glaucomul acut cu unghi închis netratat poate duce la pierderea permanentă a vederii. Tratamentul constă în sistarea administrării medicamentului cât mai curând posibil.

Dacă presiunea intraoculară rămâne necontrolată, poate fi necesar un tratament medical sau chirurgical urgent. Factorii de risc pentru dezvoltarea glaucomului acut cu unghi închis pot include antecedente de alergii la sulfonamide sau penicilină.

#### *Toxicitate respiratorie acută*

După administrarea de hidroclorotiazidă, au fost raportate cazuri severe foarte rare de toxicitate respiratorie acută, inclusiv sindromul 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, enalapril/hidroclorotiazidă trebuie întrerupt și administrat tratamentul 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 alergii sau de astm bronșic. În legătură cu utilizarea de tiazide a fost raportată exacerbarea sau activarea lupusului eritematos sistemic.

#### *Cancer de piele non-melanom*

Un risc crescut de cancer de piele non-melanom (CPNM) [carcinom bazocelular (CCB) și carcinom cu celule scuamoase (CCS)] cu o creștere a dozei cumulative de hidroclorotiazidă (HCTZ) a fost observat în două studii epidemiologice bazate pe Registrul Național al Cancerului din Danemarca. Efectul fotosensibilizant al HCTZ ar putea acționa ca un posibil mecanism pentru CPNM.

Pacienții care iau HCTZ trebuie informați cu privire la riscul de CPNM și sfătuiți să verifice periodic



pielea pentru orice leziuni noi și să raporteze prompt oricare leziuni suspecte ale pielii. Pacienților se recomandă respectarea de măsuri preventive posibile, cum ar fi expunerea limitată la lumina soarelui și la razele UV și, în caz de expunere, o protecție adecvată pentru a reduce riscul de apariție a cancerului de piele.

Leziunile cutanate suspecte trebuie examinate imediat, inclusiv prin examinări histologice ale biopsiilor. Este posibil ca utilizarea HCTZ să fie revăzută la pacienții care au prezentat anterior CPNM

(vezi și pct. 4.8).

#### *Informații speciale despre unii excipienți*

Enap-HL 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-HL conține sodiu. Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) pe unitate de dozare, 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 demonstrat că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) prin utilizarea combinată a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului este asociată cu o frecvență mai mare a evenimentelor adverse, cum ar fi hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și scăderea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu utilizarea unui singur agent cu acțiune asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

##### *Alte tratamente antihipertensive*

La utilizarea concomitentă a Enap-HL cu alte tratamente antihipertensive poate apărea efect aditiv. Utilizarea concomitentă cu nitroglicerină și alți nitrați sau alte vasodilatatoare poate reduce și mai mult tensiunea arterială.

##### *Litiu*

Creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice și toxicității litiului au fost raportate în timpul administrării concomitente a litiului cu inhibitori ai ECA. 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 concomitentă a litiului nu este recomandată, dar în cazul în care asocierea se dovedește necesară, trebuie efectuată monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice ale litiului (vezi pct. 4.4).

##### *Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)*

Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv inhibitorii selectivi ai ciclooxigenazei-2 (inhibitori ai COX-2) pot reduce efectul diureticelor și al altor medicamente antihipertensive. Prin urmare, efectul antihipertensiv al antagoniștilor receptorilor angiotensinei II, inhibitorilor ECA sau diureticelor poate fi atenuat de AINS, inclusiv inhibitori selectivi COX-2.

Administrarea concomitentă de AINS (inclusiv inhibitori COX-2) cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II sau inhibitori ECA manifestă un efect aditiv asupra creșterii potasiului plasmatic și pot conduce la deteriorarea funcției renale. Rareori apare insuficiență renală acută, în special la

pacienții cu funcția renală afectată (cum sunt persoanele vârstnice sau pacienții cu depleție de volum, inclusiv cei aflați pe tratament cu diuretice). Prin urmare, combinația trebuie administrată cu prudență la pacienții cu funcție renală compromisă.

### **Maleat de enalapril**

*Diuretice care economisesc potasiul, suplimente de potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu*

Inhibitorii ECA atenuează pierderea de potasiu indusă de diureticul tiazidic. Deși potasiul seric rămâne de obicei în limite normale, poate apărea hiperkaliemie la unii pacienți tratați cu enalapril. Diureticele care economisesc potasiu (de exemplu, spironolactonă, triamteren sau amilorid), suplimentele de potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu pot determina creșteri semnificative ale potasiului seric. De asemenea, se recomandă prudență atunci când enalapril este administrat concomitent cu alți agenți care cresc potasiul seric, cum ar fi trimetoprim și co-trimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), deoarece trimetoprimul este cunoscut că acționează ca un diuretic care economisește potasiu, cum ar fi amiloridul. Prin urmare, nu se recomandă combinația de enalapril cu medicamentele menționate mai sus. Dacă este indicată utilizarea concomitentă din cauza hipokaliemiei demonstrate, acestea trebuie utilizate cu prudență și cu monitorizare 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 ECA și medicamentele antidiabetice (insuline, antidiabetice orale) poate determina un efect 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 hipotensiv al inhibitorilor ECA.

*Acid acetilsalicilic, trombolitice și  $\beta$ -adrenoblocante*

Enalaprilul poate fi administrat în condiții de siguranță în asociere cu acid acetilsalicilic (în doze cardiologice), trombolitice și  $\beta$ -adrenoblocante.

*Aur*

La pacienții aflați 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 edem angioneurotic*

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

Pacienții care administrează concomitent inhibitori ECA cu racecadotril, inhibitori mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin pot fi la un risc crescut de angioedem (vezi pct. 4.4).

#### *Ciclosporină*

Hiperkalemia poate să apară în timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA cu ciclosporină. Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice a potasiului.

#### *Heparină*

În timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA cu heparină, poate apărea hiperkaliemie. Se recomandă monitorizarea concentrației potasiului seric.

### **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).

#### *Colestiramină și rășini de colestipol*

Absorbția hidroclorotiazidei este afectată în prezența rășinilor schimbătoare de anioni. Dozele unice de colestiramină sau rășini de 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)*

Există un risc crescut de torsadă a vârfurilor la administrarea concomitentă.

#### *Glicozide digitalice*

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

#### *Corticosteroizi, ACTH*

La administrarea concomitentă poate apărea potențarea depleției 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 presoare (de exemplu, noradrenalină)*

Efectul aminelor presoare 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.

## *Copii și adolescenți*

Studii de interacțiune au fost efectuate doar 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 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, care, probabil, reprezintă scăderea funcției renale fetale, care poate duce la contracturi ale membrelor, deformații craniofaciale și dezvoltarea hipoplasică a plămânilor. Dacă expunerea la inhibitori ai ECA a 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-HL 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-HL 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-HL în timpul alăptării. Dacă Enap-HL este utilizat în timpul alăptării, dozele trebuie să fie 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**

Enap-HL este, de obicei, bine tolerat. În studiile clinice, reacțiile adverse au fost, de obicei, ușoare și tranzitorii și, în majoritatea cazurilor, nu au necesitat întreruperea tratamentului.

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

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

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

#### *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)<sup>1</sup>

#### *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), hipomagneziemie, 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, parestezii, vertij, scăderea libido-ului\*.

Rare: vise anormale, tulburări de somn, pareză (din cauza hipokaliemiei).

#### *Tulburări oculare*

Foarte frecvente: vedere încețoșată.

Cu frecvență necunoscută: efuziune coroidiana

#### *Tulburări acustice și vestibulare*

Mai puțin frecvente: tinitus.

#### *Tulburări cardiace și vasculare*

Foarte frecvente: amețeli.

Frecvente: hipotensiune arterială, hipotensiune ortostatică, tulburări de ritm, angina 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: fenomenul 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, detresă respiratorie (inclusiv pneumopatie și edem pulmonar), rinită, alveolita alergică/pneumonie eozinofilică.

Foarte rare: sindromul de detresă 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/edem angioneurotic: au fost raportate edem angioneurotic 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 din următoarele: febră, serozită, vasculită, mialgie/miozită, artralgie/artrita, testul la anticorpi antinucleari pozitiv, creșterea VSH, eozinofilie, leucocitoză. Pot să apară erupții cutanate, fotosensibilitate sau alte manifestări

dermatologice.

*Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv*

Frecvente: crampe musculare\*\*.

Mai puțin frecvente: artralгии\*.

*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 uremiei, hiponatriemie.

Rare: creșteri ale enzimelor hepatice, creșterea bilirubinei serice.

† Ratele de incidență au fost comparabile cu cele din grupul placebo și grupurile de control activ din 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 către 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.

<sup>1</sup>Cancer 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](http://www.amdm.gov.md) sau prin e-mail: [farmacovigilenta@amdm.gov.md](mailto:farmacovigilenta@amdm.gov.md).

## **4.9 Supradozaj**

### **Maleat de enalapril + hidroclorotiazidă**

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

### Tratament

Tratamentul este simptomatic și de susținere. Terapia cu Enap-HL trebuie întreruptă, iar pacientul trebuie ținut sub monitorizare atentă. Măsurile recomandate includ inducerea vărsăturilor în caz

de ingestie recentă și corectarea depleției de volum, tulburărilor electrolitice și a hipotensiunii arteriale prin terapie standard.

### **Maleat de enalapril**

#### **Simptome**

Cele mai frecvente semne de supradozaj raportate până în prezent sunt hipotensiunea arterială, 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 circulatoriu, 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 după administrarea dozelor terapeutice au fost raportate după ingestia a 300 mg și 440 mg maleat de enalapril, respectiv.

#### **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 sunt disponibile, tratamentul perfuzabil cu angiotensină II și/sau administrarea intravenoasă de catecolamine pot fi utile. 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 poate fi eliminat din circuitul sistemic 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**

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, combinații; Cod ATC: C09BA02.

### **Maleat de enalapril**

Enzima de conversie a angiotensinei (ECA) este o peptidil dipeptidază care catalizează conversia angiotensinei I în substanța presoare angiotensina II. După absorbție, enalaprilul este hidrolizat în enalaprilat, care inhibă ECA, ceea ce duce la creșterea activității reninei plasmatice (datorită eliminării feedback-ului negativ la eliberarea reninei) și la scăderea secreției de aldosteron.

ECA este identică cu kininaza II. Astfel, enalaprilul poate bloca, de asemenea, degradarea bradikininei, o potențială peptidă vasodepresivă. Cu toate acestea, rolul pe care acesta îl joacă în efectele terapeutice ale enalaprilului rămâne să fie elucidat.

#### **Mecanism de acțiune**

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



### **Maleat de enalapril - hidroclorotiazidă**

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

### **Blocarea dulblă**

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 rezultatelor renale și/sau 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, prin urmare, 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. Atât 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**

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

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### *Absorbție*

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

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

### *Distribuție*

Studiile efectuate la câini indică faptul că enalaprilul traversează slab bariera hematoencefalică, practic deloc; enalaprilatul nu penetrează în creier. Enalaprilul traversează bariera placentară. Hidroclorotiazida traversează bariera placentară, dar nu și bariera hematoencefalică.

### *Biotransformare*

În afară de conversia la enalaprilat, nu există semne ale metabolismului semnificativ al enalaprilului. Hidroclorotiazida nu este metabolizată, dar este eliminată rapid prin rinichi.

### *Eliminare*

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

Atunci 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, ci este eliminată rapid prin rinichi. Cel puțin 61% din doza orală este excretată în stare nemodificată în 24 de ore.

### *Insuficiență renală*

Enalaprilatul poate fi eliminat din circuitul sistemic prin hemodializă.

### *Alăptarea*

După o singură doză orală de 20 mg la cinci femei în perioada postpartum, nivelul maxim în lapte al enalaprilului a fost de 1,7 µg/l (interval 0,54 - 5,9 µg/l) la 4 până la 6 ore după administrare.

Concentrația plasmatică maximă medie a enalaprilatului a fost de 1,7 µg/l (interval 1,2-2,3 µg/l); concentrațiile maxime au apărut în diferite momente pe parcursul perioadei de 24 de ore. Utilizând datele privind concentrația maximă în lapte, aportul maxim estimat la un sugar alăptat exclusiv la sân ar fi de aproximativ 0,16% din doza ajustată în funcție de greutatea maternă. O femeie care a administrat oral enalapril 10 mg zilnic timp de 11 luni avea niveluri maxime de enalapril în lapte de 2 µg/l la 4 ore după administrare și niveluri maxime de enalaprilat de 0,75 µg/l la aproximativ 9 ore după administrarea dozei. Cantitatea totală de enalapril și enalaprilat măsurată în lapte în perioada de 24 de ore a fost de 1,44 µg/l și respectiv 0,63 µg/l de lapte. Nivelurile de enalaprilat în lapte au fost nedetectabile (<0,2 µg/l) la 4 ore după o doză unică de enalapril 5 mg la o mamă și 10 mg la două mame; nivelurile de enalapril nu au fost determinate.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Nu există date relevante.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Hidrogenocarbonat de sodiu

Lactoză monohidrat

Amidon de porumb

Amidon pregelatinizat

Talc

Stearat de magneziu

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

36 luni

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

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

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

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

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE**

KRKA d.d., Novo Mesto, Šmarjeska cesta 6, 8501 Novo Mesto, Slovenia

## **8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE**

27089

## **9. DATA AUTORIZĂRII**

26.08.2021

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie 2023

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