

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Enalapril + Hidroclorotiazida Farmoz 20 mg + 12,5 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 20 mg de maleato de enalapril e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 56,2 mg de lactose (mono-hidratada).

Cada comprimido contém 2,98 mg de sódio (como bicarbonato de sódio e carboximetilamido sódico,)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimidos brancos, redondos, biconvexos.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hipertensão arterial essencial

A associação fixa de Maleato de Enalapril/Hidroclorotiazida não é adequada como terapêutica inicial. Deve ser utilizada para associação a combinação de 20 mg de maleato de enalapril e 12,5 mg de hidroclorotiazida em doentes que tenham sido estabilizados com a administração das substâncias em separado, na mesma proporção.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Via e modo de administração: Administração por via oral.

Deglutir os comprimidos com auxílio de água.

A dose de Maleato de Enalapril/Hidroclorotiazida 20 mg/12,5 mg deve determinar-se fundamentalmente em função da resposta do doente ao Maleato de Enalapril. A titulação individual da dosagem com ambas as substâncias pode ser recomendada.

A associação fixa deve substituir a monoterapia com as substâncias ativas individuais.

Hipertensão arterial essencial

A posologia habitual é de 1 comprimido em toma única diária.

Os comprimidos podem ser tomados independentemente da ingestão de alimentos.

Terapêutica diurética prévia

O tratamento com diuréticos deve ser suspenso 2-3 dias antes de iniciar o tratamento com Maleato de Enalapril/Hidroclorotiazida (ver secção 4.4).

Posologia na Insuficiência renal:

As tiazidas podem não ser diuréticos apropriados para serem utilizados em doentes com insuficiência renal e são ineficazes para valores de depuração de creatinina iguais ou inferiores a 30 ml/min (isto é, insuficiência renal moderada ou grave) (ver secção 4.3).

Em doentes com insuficiência renal mas com depuração da creatinina \leq 30 ml/min Maleato de Enalapril/Hidroclorotiazida 20 mg/12,5 mg só deve ser administrado após titulação dos componentes individuais. Nesta população é preferível a utilização de diuréticos da ansa relativamente às tiazidas.

A dose de maleato de enalapril e hidroclorotiazida deve ser mantida tão baixa quanto possível (ver secção 4.4). Durante a utilização de Maleato de Enalapril / Hidroclorotiazida 20 mg/12,5 mg é necessário monitorizar a função renal.

Crianças

Não foi estabelecida a eficácia e segurança em crianças.

Utilização em doentes idosos

Nos estudos clínicos observou-se que a eficácia e a tolerância de maleato de enalapril e hidroclorotiazida administrados concomitantemente foram similares em doentes idosos e em doentes mais jovens. Caso exista deterioração da função renal, recomenda-se uma dose inicial de meio comprimido uma vez ao dia.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Insuficiência renal grave (depuração da creatinina \leq 30 ml/min).
- Anúria.
- História de edema angioneurótico relacionado com tratamento prévio com um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA).
- Angioedema hereditário ou idiopático.
- Hipersensibilidade a fármacos derivados da sulfonamida.
- Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).
- Insuficiência hepática grave.
- O uso concomitante de Enalapril + Hidroclorotiazida Farmoz com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG $<$ 60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.5 e 5.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Maleato de Enalapril – Hidroclorotiazida

Hipotensão e Equilíbrio Hidroelectrolítico

Observa-se, raramente, hipotensão sintomática em doentes com hipertensão não complicada. Em doentes hipertensos tratados com Enalapril + Hidroclorotiazida Farmoz, a hipotensão sintomática tem maior probabilidade de ocorrer se o doente tiver depleção de volume, por exemplo, devido a tratamento com diuréticos, a dieta hiposalina, a diarreia ou vômitos (ver secções 4.5 e 4.8). Nestes doentes, a determinação periódica dos eletrólitos séricos deve ser realizada, em intervalos adequados. Deve dar-se particular atenção aos doentes com cardiopatia isquémica ou doença cerebrovascular nos quais uma diminuição excessiva da pressão arterial pode dar origem a um enfarte do miocárdio ou a um acidente cerebrovascular. Em doentes hipertensos com insuficiência cardíaca, com ou sem insuficiência renal associada, tem sido observada hipotensão sintomática.

Se ocorrer hipotensão, o doente deve ser colocado em decúbito e, se necessário, deve receber soro fisiológico intravenoso. Uma resposta hipotensora transitória não é contraindicação para doses posteriores, que podem ser normalmente administradas sem dificuldade logo que a pressão sanguínea tenha aumentado, após expansão do volume.

Insuficiência Renal

Enalapril + Hidroclorotiazida Farmoz não deve ser administrado a doentes com insuficiência renal (depuração da creatinina <80 ml/min. e >30 ml/min.) até que a titulação do enalapril demonstre que é necessária a dose presente nesta formulação (ver secção 4.2).

Alguns doentes hipertensos sem doença renal preexistente aparente, desenvolveram aumentos da ureia e da creatinina séricas quando o enalapril foi administrado em associação com um diurético (ver Advertências e precauções especiais de utilização, Maleato de Enalapril, Insuficiência Renal; Hidroclorotiazida, Insuficiência Renal na secção 4.4). Se isto ocorrer, a terapêutica com Enalapril + Hidroclorotiazida Farmoz deverá ser interrompida. Esta situação deve originar a possibilidade de estenose da artéria renal subjacente (ver Advertências e precauções especiais de utilização, Maleato de Enalapril, Hipertensão Renovascular na secção 4.4).

Hipercaliemia

A associação de enalapril com uma dose baixa de um diurético não exclui a possibilidade de ocorrer hipercaliemia (ver Advertências e precauções especiais de utilização, Maleato de Enalapril, Hipercaliemia na secção 4.4).

Lítio

A associação do lítio com enalapril e agentes diuréticos não é, geralmente, recomendada (ver secção 4.5).

Lactose

Enalapril + Hidroclorotiazida Farmoz contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Maleato de Enalapril

Estenose da Aorta/Cardiomiopatia Hipertrófica

Tal como acontece com todos os vasodilatadores, os IECA devem ser administrados com precaução em doentes com obstrução do trato de saída valvular do ventrículo esquerdo e evitados nos casos de choque cardiogénico e obstrução hemodinamicamente significativa.

Insuficiência renal

Registou-se insuficiência renal associada ao enalapril, particularmente em doentes com insuficiência cardíaca grave ou nefropatia subjacente, incluindo estenose da artéria renal. Quando rapidamente diagnosticada e adequadamente tratada, a insuficiência renal associada ao tratamento com enalapril é normalmente reversível (ver secção 4.2 e Advertências e precauções especiais de utilização, Maleato de Enalapril-Hidroclorotiazida, Insuficiência Renal; Hidroclorotiazida, Insuficiência Renal na secção 4.4).

Hipertensão Renovascular

Há um risco aumentado de hipotensão e insuficiência renal quando os doentes com estenose da artéria renal bilateral ou estenose da artéria em rim funcional único são tratados com IECA. A perda de função renal pode ocorrer apenas com ligeiras alterações na creatinina sérica. Nestes doentes, o tratamento deve iniciar-se sob rigorosa vigilância médica e monitorização da função renal.

Transplante Renal

Não existe experiência relativa à administração de enalapril em doentes submetidos recentemente a transplante renal. Por conseguinte, o tratamento com enalapril não é recomendado.

Doentes em Hemodiálise

O uso de enalapril não está indicado em doentes que necessitem de diálise devido a insuficiência renal. Têm sido relatadas reações do tipo anafilático em doentes dialisados com membranas de fluxo elevado (por exemplo, AN 69□) e concomitantemente tratados com um IECA. Nestes doentes deve avaliar-se a necessidade de utilização de outro tipo de membrana de diálise ou outra classe de agente anti-hipertensor.

Insuficiência Hepática

Os IECA têm sido, raramente, associados a um síndrome que inicia com icterícia ou hepatite colestática progredindo para necrose hepática fulminante e (por vezes) morte. O mecanismo deste síndrome não é conhecido. Os doentes tratados com IECA que desenvolvam hepatite ou aumento acentuado das enzimas hepáticas devem suspender o tratamento com o IECA e receber vigilância médica adequada (ver Advertências e precauções especiais de utilização, Hidroclorotiazida, Insuficiência Hepática na secção 4.4).

Neutropenia/Agranulocitose

Registou-se neutropenia/agranulocitose, trombocitopenia e anemia, em doentes a receber IECA. A neutropenia ocorre raramente em doentes com função renal normal e sem outros fatores de risco. O enalapril deve ser utilizado com precaução extrema em doentes com doença vascular colagénica, terapêutica imunossupressora, tratamento com alopurinol ou procaína, ou com uma associação destes fatores

de risco, especialmente se houver uma insuficiência renal preexistente. Alguns destes doentes desenvolveram infecções graves, as quais, nalguns casos, não responderam a terapêutica antibiótica intensiva. Se o enalapril for utilizado nestes doentes, é aconselhável uma monitorização periódica do número de glóbulos brancos e os doentes devem ser instruídos a relatar qualquer sinal de infeção.

Hipercaliemia

Observaram-se aumentos no potássio sérico nalguns doentes tratados com IECA, incluindo enalapril. Os fatores de risco para o desenvolvimento de hipercaliemia incluem insuficiência renal, agravamento da função renal, idade (>70 anos), diabetes mellitus, acontecimentos transitórios em particular desidratação, descompensação cardíaca aguda, acidose metabólica e utilização concomitante de diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, espironolactona, eplerenona, triamtereno ou amilorida), suplementos de potássio ou substitutos de sal contendo potássio; ou doentes tratados com outros fármacos associados a aumento do potássio sérico (por exemplo, heparina). A utilização de suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio ou substitutos de sal contendo potássio particularmente em doentes com insuficiência renal pode conduzir a um aumento significativo do potássio sérico. A hipercaliemia pode causar arritmias graves, por vezes fatais. Se a utilização concomitante de enalapril e qualquer um dos agentes acima mencionados for considerada adequada, eles devem ser utilizados com precaução e monitorização frequente do potássio sérico (ver Advertências e precauções especiais de utilização, Hidroclorotiazida, Efeitos Metabólicos e Endócrinos na secção 4.4 e secção 4.5).

Doentes Diabéticos

Os doentes diabéticos tratados com fármacos antidiabéticos orais ou insulina que iniciem o tratamento com um IECA devem ser aconselhados a monitorizar rigorosamente a hipoglicemia, especialmente durante o primeiro mês de tratamento com a terapêutica de associação (ver Advertências e precauções especiais de utilização, Hidroclorotiazida, Efeitos Metabólicos e Endócrinos na secção 4.4 e secção 4.5).

Hipersensibilidade/Edema angioneurótico

Foram relatados casos de edema angioneurótico da face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe em doentes tratados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina, incluindo o maleato de enalapril. Esta situação pode ocorrer em qualquer altura durante o tratamento. Nestes casos, Enalapril + Hidroclorotiazida Farmoz deve ser imediatamente suspenso devendo instituir-se uma monitorização adequada para se assegurar a completa resolução dos sintomas antes de se dar alta ao doente. Mesmo nos casos em que o edema se limitou apenas aos lábios, sem problemas respiratórios, os doentes podem necessitar de observação prolongada uma vez que o tratamento com anti-histamínicos e corticosteroides pode não ser suficiente.

Muito raramente, foram relatadas mortes devidas a angioedema associado a edema da laringe ou edema da língua. Os doentes com envolvimento da língua, glote ou laringe sentem provavelmente obstrução das vias aéreas, especialmente aqueles com história de cirurgia das vias aéreas. Quando há envolvimento da língua, glote ou laringe, com possibilidade de causar obstrução das vias aéreas, a terapêutica adequada, que pode incluir solução subcutânea de epinefrina a 1:1000 (0,3 a 0,5 ml)

e/ou medidas para assegurar uma via aérea desobstruída, deve ser imediatamente administrada.

Nos doentes de raça negra tratados com IECA tem sido relatada uma maior incidência de angioedema, comparativamente aos doentes caucasianos. No entanto, em geral, parece que os doentes de raça negra têm um risco acrescido para angioedema.

Doentes com história de angioedema não relacionado com o tratamento com IECA podem correr maior risco de angioedema quando estão a receber um IECA. (Ver também secção 4.3)

Reações de Tipo Anafilático Durante a Dessensibilização com Hymenoptera

Raramente, doentes que faziam tratamento com IECA durante a dessensibilização por veneno de Hymenoptera tiveram reações perigosas do tipo anafilático. Estas reações foram evitadas através da interrupção temporária do tratamento com os IECA antes de cada dessensibilização.

Reações de Tipo Anafilático Durante a Aferese de LDL

Raramente, doentes que faziam tratamento com IECA durante a aferese de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) com sulfato de dextrano tiveram reações perigosas do tipo anafilático. Estas reações foram evitadas através da interrupção temporária do tratamento com os IECA antes de cada aferese.

Tosse

Foi descrita tosse com o uso de IECA. Caracteristicamente, a tosse não é produtiva, persistente e resolve após a suspensão da terapêutica. A tosse induzida por IECA deve ser considerada no diagnóstico diferencial da tosse.

Cirurgia/Anestesia

O enalapril bloqueia a formação de angiotensina II e, por conseguinte, compromete a possibilidade dos doentes que são submetidos a grandes cirurgias ou anestesia com agentes que produzam hipotensão, de compensarem através do sistema renina-angiotensina. A hipotensão que ocorre devido a este mecanismo pode ser corrigida por expansão do volume (ver secção 4.5).

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

Existe evidência de que o uso concomitante de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda). O duplo bloqueio do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno, é portanto, não recomendado (ver secções 4.5 e 5.1).

Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

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

Gravidez e Aleitamento

Os IECA não devem ser iniciados durante a gravidez. Exceto nas situações em que a manutenção da terapêutica com IECA seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores

alternativos cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com IECA deve ser imediatamente interrompido, e, se adequado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

Não se recomenda a utilização de enalapril durante o aleitamento.

Diferenças Étnicas

Tal como outros inibidores da enzima de conversão da angiotensina, o enalapril é, aparentemente, menos efetivo na diminuição da pressão sanguínea nos indivíduos de raça negra, comparativamente aos não negros, possivelmente devido a uma maior prevalência de estados de renina baixa na população negra hipertensa.

Hidroclorotiazida

Insuficiência Renal

As tiazidas podem não ser diuréticos adequados para utilização em doentes com insuficiência renal, não sendo eficazes com valores de depuração da creatinina iguais ou inferiores a 30 ml/min. (i.e., insuficiência renal moderada ou grave) (ver secção 4.2 e Advertências e precauções especiais de utilização, Maleato de Enalapril-Hidroclorotiazida, Insuficiência Renal; Maleato de Enalapril, Insuficiência Renal na secção 4.4).

Doença Hepática

As tiazidas devem ser usadas com precaução em doentes com insuficiência hepática ou com doença hepática progressiva, uma vez que alterações do equilíbrio hidroelectrolítico podem precipitar coma hepático (ver Advertências e precauções especiais de utilização, Maleato de Enalapril, Insuficiência Hepática na secção 4.4).

Efeitos Metabólicos e Endócrinos

A terapêutica com tiazidas pode diminuir a tolerância à glucose. Pode ser necessário ajustar as doses dos fármacos antidiabéticos, incluindo insulina (ver Advertências e precauções especiais de utilização, Maleato de Enalapril, Doentes Diabéticos na secção 4.4).

Aumentos dos níveis de colesterol e triglicéridos podem estar associados com a terapêutica diurética com tiazidas; contudo, com a dose de 12,5 mg de hidroclorotiazida, os efeitos relatados foram mínimos ou inexistentes. Adicionalmente, nos estudos clínicos realizados com 6 mg de hidroclorotiazida não foi descrito qualquer efeito clinicamente significativo nos níveis de glucose, colesterol, triglicéridos, sódio, magnésio ou potássio.

A terapêutica com tiazidas pode precipitar hiperuricemia e/ou gota em certos doentes. Este efeito na hiperuricemia parece estar relacionado com a dose e não ser clinicamente significativo na dose de 6 mg de hidroclorotiazida. Adicionalmente, o enalapril pode aumentar o ácido úrico urinário e, assim, atenuar o efeito hiperuricémico da hidroclorotiazida.

Tal como em muitos doentes em tratamento com diuréticos, a determinação periódica dos eletrólitos séricos deverá ser realizada em intervalos adequados.

As tiazidas (incluindo a hidroclorotiazida) podem causar desequilíbrio hidroelectrolítico (hipocaliemia, hiponatremia e alcalose hipoclorémica). Os sinais de alarme de desequilíbrio hidroelectrolítico são xerostomia, sede, fraqueza, letargia, sonolência, irrequietude, dores musculares ou câibras, fadiga muscular, hipotensão, oligúria, taquicardia e perturbações gastrointestinais tais como náuseas e vômitos.

Embora possa ocorrer hipocaliemia durante a utilização de diuréticos tiazídicos, o tratamento concomitante com enalapril pode reduzir a hipocaliemia induzida pelos diuréticos. O risco de hipocaliemia é maior em doentes com cirrose hepática, em doentes com diurese marcada, em doentes com ingestão oral inadequada de eletrólitos e em doentes tratados concomitantemente com corticosteroides ou ACTH (ver secção 4.5).

Em doentes com edema, pode ocorrer hiponatremia durante o tempo quente. A deficiência em cloretos é geralmente ligeira e não requer normalmente tratamento.

As tiazidas podem diminuir a excreção urinária de cálcio e podem causar uma elevação ligeira e intermitente do cálcio sérico, na ausência de disfunções conhecidas do metabolismo do cálcio. Uma acentuada hipercalcemia pode evidenciar um hiperparatiroidismo desconhecido. Deve suspender-se a administração de tiazidas antes de se efetuarem testes da função paratiroidea.

As tiazidas mostraram aumentar a excreção urinária do magnésio, que pode resultar em hipomagnesemia.

Teste antidoping

A hidroclorotiazida presente neste medicamento pode produzir um resultado analítico positivo num teste antidoping.

Hipersensibilidade

Em doentes medicados com tiazidas podem ocorrer reações de hipersensibilidade com ou sem antecedentes de alergia ou asma brônquica. Tem sido relatada exacerbação ou ativação de lúpus eritematoso sistémico com a utilização de tiazidas.

Cancro da pele não-melanoma

Em dois estudos epidemiológicos baseados no registo nacional de cancro da Dinamarca foi observado um aumento do risco de cancro da pele não-melanoma (NMSC) [carcinoma basocelular (BCC) e carcinoma espinocelular (SCC)] com uma dose cumulativa crescente de exposição a hidroclorotiazida (HCTZ). A atividade fotossensibilizadora da HCTZ pode atuar como mecanismo para o NMSC.

Os doentes em tratamento com HCTZ devem ser informados do risco de NMSC e aconselhados a observar regularmente a sua pele. Quaisquer novas lesões da pele suspeitas devem ser imediatamente comunicadas ao médico. Os doentes devem ser aconselhados a tomar medidas preventivas tais como limitação da exposição à luz solar e à radiação ultravioleta e, em caso de exposição, a utilização de proteção adequada com vista a minimizar o risco de cancro da pele. As lesões cutâneas suspeitas devem ser rapidamente examinadas, nomeadamente através de exames histológicos de biópsias. A utilização de HCTZ também poderá ter que ser reavaliada em doentes com antecedentes de NMSC (ver também secção 4.8).

Efusão coroidal, miopia aguda e glaucoma secundário de ângulo fechado:

As sulfonamidas ou os medicamentos derivados das sulfonamidas podem causar uma reação idiossincrática que resulta em efusão coroidal com perda do campo visual, miopia transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado. Os sintomas incluem uma diminuição aguda da acuidade visual ou dor ocular e ocorrem tipicamente ao fim de horas ou semanas após o início do tratamento com o fármaco. O glaucoma agudo de ângulo fechado não tratado pode levar a perda permanente da visão. O tratamento primário consiste em interromper o tratamento o mais rápido possível. Pode ser necessário tratamento médico ou cirúrgico imediato se a pressão intraocular permanecer descontrolada. Os fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado incluem antecedentes de alergia a sulfonamidas ou a penicilina.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Maleato de Enalapril-Hidroclorotiazida

Outros Fármacos Anti-hipertensores

A utilização concomitante destes fármacos pode aumentar os efeitos hipotensores do enalapril e hidroclorotiazida. A utilização concomitante com a nitroglicerina e outros nitratos, ou outros vasodilatadores, pode provocar uma redução adicional da pressão arterial.

Lítio

Foram registados aumentos reversíveis nas concentrações séricas de lítio e toxicidade durante a administração concomitante de lítio e IECA. A utilização concomitante de diuréticos tiazídicos com os IECA pode levar a aumento adicional dos níveis de lítio e potenciar o risco de toxicidade do lítio.

A utilização de Enalapril + Hidroclorotiazida Farnoz com lítio não é recomendada, no entanto, se a associação provar ser necessária, deverá realizar-se uma monitorização cuidadosa dos níveis séricos de lítio (ver secção 4.4).

Fármacos Anti-inflamatórios Não Esteroides (AINEs)

A administração crónica de AINEs pode reduzir o efeito anti-hipertensor de um IECA ou pode diminuir os efeitos diurético, natriurético e anti-hipertensor dos diuréticos.

Os AINEs (incluindo inibidores da COX-2) e os IECA exercem um efeito aditivo no aumento do potássio sérico e podem provocar uma deterioração da função renal. Normalmente estes efeitos são reversíveis. Pode ocorrer, raramente, insuficiência renal aguda especialmente em doentes com a função renal comprometida (tais como idosos ou doentes desidratados, incluindo aqueles em terapêutica diurética).

Maleato de Enalapril

Diuréticos Pouparadores de Potássio ou Suplementos de Potássio

Os IECA atenuam a perda de potássio induzida pelos diuréticos. Os diuréticos pouparadores de potássio (por exemplo, espironolactona, triamtereno ou amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio, podem provocar aumentos significativos do potássio sérico. Se se considerar indicado a utilização concomitante, devido a hipocaliemia demonstrada, deverão utilizar-se com precaução e com monitorização frequente do potássio sérico (ver secção 4.4).

Diuréticos (tiazidas ou diuréticos da ansa)

Quando se inicia o tratamento com enalapril (ver secções 4.2 e 4.4) após tratamento com doses elevadas de diuréticos pode ocorrer depleção de volume e um risco de hipotensão. Os efeitos hipotensores podem ser reduzidos interrompendo o tratamento com o diurético ou aumentando o volume ou a ingestão de sal.

Antidepressivos Tricíclicos/Antipsicóticos/Anestésicos

A utilização concomitante de alguns medicamentos anestésicos, antidepressivos tricíclicos e antipsicóticos com os IECA pode resultar em redução adicional da pressão sanguínea (ver secção 4.4).

Simpaticomiméticos

Os simpaticomiméticos podem reduzir os efeitos anti-hipertensores dos IECA.

Antidiabéticos

Estudos epidemiológicos sugerem que a administração concomitante de IECA e medicamentos antidiabéticos (insulinas, fármacos antidiabéticos orais) podem potenciar o efeito de diminuição da glicemia com risco de hipoglicemia. Este fenómeno é mais provável que ocorra durante as primeiras semanas de tratamento com a associação terapêutica e em doentes com insuficiência renal (ver secção 4.8).

Álcool

O álcool potencia o efeito hipotensor dos IECA.

Ácido acetilsalicílico, Trombolíticos e β -Bloqueadores

O enalapril pode ser concomitantemente administrado em segurança com ácido acetilsalicílico (em doses cardiológicas), trombolíticos e β -bloqueadores.

Ouro

Foram raramente reportadas reações nitritóides (os sintomas incluem rubor facial, náuseas, vômitos e hipotensão), em doentes tratados com ouro injetável (aurotiomalato de sódio) e terapêutica concomitante com IECA incluindo enalapril.

Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

Hidroclorotiazida

Relaxantes Musculares Não-despolarizantes

As tiazidas podem aumentar a reatividade à tubocurarina.

Álcool, Barbituratos e Analgésicos Opióides

Pode ocorrer potenciação da hipotensão ortostática.

Fármacos Antidiabéticos (Fármacos Orais e Insulina)

Pode ser necessário ajuste da dose dos fármacos antidiabéticos (ver secção 4.8).

Colestiramina e Resinas de Colestipol

A absorção da hidroclorotiazida está diminuída na presença de resinas de permuta aniônica. Doses únicas de colestiramina ou de resinas de colestipol ligam-se à hidroclorotiazida e diminuem a sua absorção a partir do trato gastrointestinal até 85 e 43 por cento, respetivamente.

Medicamentos que Aumentam o Intervalo QT (por exemplo, quinidina, procaína, amiodarona, sotalol)

Risco aumentado de torsades de pointes.

Glicosídeos Cardíacos

A hipocaliemia pode sensibilizar ou exagerar a resposta do coração aos efeitos tóxicos por digitálicos (por exemplo, aumento da irritabilidade ventricular).

Corticosteroides, ACTH

Depleção eletrolítica intensificada, particularmente hipocaliemia.

Diuréticos Caluréticos (por exemplo, Furosemida), Carbenoxolona ou Abuso de Laxantes

A hidroclorotiazida pode aumentar a perda de potássio e/ou magnésio.

Aminas Pressoras (por exemplo, Noradrenalina)

O efeito das aminas pressoras pode ser diminuído.

Citostáticos (por exemplo, Ciclofosfamida, Metotrexato)

As tiazidas podem reduzir a excreção renal de fármacos citotóxicos e potenciar os seus efeitos mielossupressores.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

A administração de IECA não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4). A administração de IECA está contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos IECA durante o primeiro trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. Exceto nos casos em que a manutenção do tratamento com IECA seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com IECA deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição aos IECA durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em humanos (diminuição da função renal, oligoâmnios, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia). (Ver secção 5.3). No caso da exposição ao IECA ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio. Recém-nascidos cujas mães estiveram expostas a IECA devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3 e 4.4).

A exposição prolongada à hidroclorotiazida durante o terceiro trimestre de gravidez pode causar isquemia fetoplacentária e atraso no crescimento. Adicionalmente, têm sido reportados casos raros de hipoglicemia e trombocitopenia em recém-nascidos após exposição próxima do termo da gravidez. Pode também ocorrer icterícia neonatal.

A hidroclorotiazida pode reduzir o volume plasmático assim como a perfusão fetoplacentária.

Observou-se a ocorrência de oligodrânio materno, presumivelmente por diminuição da função renal fetal, podendo resultar em contraturas dos membros, deformações craniofaciais e desenvolvimento pulmonar hipoplásico.

Enalapril + Hidroclorotiazida Farmoz não é recomendado durante o aleitamento. Quer o enalapril quer a hidroclorotiazida são excretados no leite materno. A utilização de tiazidas durante o aleitamento tem sido associada à redução ou até mesmo supressão do leite. Pode ocorrer hipersensibilidade a fármacos derivados da sulfonamida, hipocaliemia e icterus nuclear. Devido ao potencial dos dois fármacos para reações adversas graves em lactentes, deve ser tomada a decisão de suspensão do aleitamento ou da suspensão da terapêutica tendo em consideração a importância deste tratamento para a mãe.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Ao conduzir ou utilizar máquinas deve ter-se em consideração que podem ocorrer, ocasionalmente, tonturas ou fadiga. (Ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis reportados com Enalapril + Hidroclorotiazida Farmoz, enalapril isolado ou hidroclorotiazida isolada durante os estudos clínicos ou após comercialização do fármaco incluem:

[Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muito raros ($< 10\ 000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).]

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos):
Desconhecida: Cancro da pele não-melanoma (carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular)

Descrição de reações adversas seleccionadas

Cancro da pele não-melanoma: Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos observou-se uma associação entre a HCTZ e o NMSC, dependente da dose cumulativa (ver também secções 4.4 e 5.1).

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Pouco frequentes: anemia (incluindo aplástica e hemolítica).

Raros: neutropenia, diminuição da hemoglobina, diminuição do hematócrito, trombocitopenia, agranulocitose, depressão da medula óssea, leucopenia, pancitopenia, linfadenopatia, doenças autoimunes.

Doenças endócrinas:

Desconhecido: síndrome de secreção inadequada de hormona antidiurética (SIADH).

Doenças do metabolismo e da nutrição:

Frequentes: hipocaliemia, aumento do colesterol, aumento dos triglicéridos, hiperuricemia.

Pouco frequentes: hipoglicemia (ver secção 4.4), hipomagnesemia, gota*.

Raros: aumento da glicemia.

Muito raros: hipercalcemia.

(ver secção 4.4)

Doenças do sistema nervoso e Perturbações do foro psiquiátrico:

Frequentes: cefaleia, depressão, síncope, alteração do paladar.

Pouco frequentes: confusão, sonolência, insónia, nervosismo, parestesia, vertigens, diminuição da libido*.

Raros: alterações dos sonhos, distúrbios do sono, parestesia (devida a hipocaliemia).

Afeções oculares:

Muito frequentes: visão turva.

Desconhecido: efusão coroidal.

Afeções do ouvido e do labirinto:

Pouco frequentes: zumbidos.

Cardiopatias e vasculopatias:

Muito frequentes: tonturas.

Frequentes: hipotensão, hipotensão ortostática, alterações do ritmo cardíaco, angina de peito, taquicardia.

Pouco frequentes: rubor, palpitações, enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral possivelmente secundários a hipotensão acentuada em doentes de alto risco (ver secção 4.4).

Raros: Síndrome de Raynaud.

Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino:

Muito frequentes: tosse.

Frequentes: dispneia.

Pouco frequentes: rinorreia, inflamação da garganta e rouquidão, broncospasmo/asma.

Raros: infiltração pulmonar, dificuldades respiratórias (incluindo pneumonite e edema pulmonar), rinite, alveolite alérgica/pneumonia eosinófila.

Doenças gastrointestinais:

Muito frequentes: náuseas.

Frequentes: diarreia, dor abdominal.

Pouco frequentes: oclusão intestinal, pancreatite, vômitos, dispepsia, obstipação, anorexia, irritações gástricas, xerostomia, úlcera péptica, flatulência*.

Raros: estomatite/úlcera aftosa, glossite.

Muito raros: angioedema intestinal.

Alterações hepatobiliares:

Raros: insuficiência hepática, necrose hepática (possivelmente fatal), hepatite – hepatocelular ou colestática, icterícia, colecistite (particularmente em doentes com colelitíase preexistente).

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Frequentes: rash (exantema).

Hipersensibilidade/edema angioneurótico: foram relatados casos de edema angioneurótico da face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe (ver secção 4.4).

Pouco frequentes: diaforese, prurido, urticária, alopecia.

Raros: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, dermatite exfoliativa, necrólise epidérmica tóxica, púrpura, lúpus eritematoso cutâneo, eritrodermia, pênfigo.

Foi relatada uma síndrome complexa que pode incluir alguns ou todos os seguintes sintomas: febre, serosite, vasculite, mialgia/miosite, artralgia/artrite, ANA positiva, ESR elevado, eosinofilia e leucocitose. Podem ocorrer exantema, fotossensibilidade ou outras manifestações dermatológicas.

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Frequentes: câibras†.

Pouco frequentes: artralgia*.

Doenças renais e urinárias:

Pouco frequentes: disfunção renal, insuficiência renal, proteinúria.

Raros: oligúria, nefrite intersticial.

Doenças dos órgãos genitais e da mama:

Pouco frequentes: impotência.

Raros: ginecomastia.

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Muito frequentes: astenia.

Frequentes: dor torácica, fadiga.

Pouco frequentes: mal-estar, febre.

Exames complementares de diagnóstico:

Frequentes: hipercaliemia, aumento da creatinina sérica.

Pouco frequentes: aumento do teor de ureia no sangue, hiponatremia.

Raros: Aumento das enzimas hepáticas, aumento da bilirrubina sérica.

* Estas reações adversas são relevantes apenas para as doses de hidroclorotiazida de 12,5 mg, contidas em Enalapril + Hidroclorotiazida Farmoz, e de 25 mg.

† A frequência de câibras como frequentes diz respeito a doses de hidroclorotiazida de 12,5 mg, contidas em Enalapril + Hidroclorotiazida Farmoz, e de 25 mg, ao passo que a frequência do efeito é pouco frequente quando diz respeito a doses de 6 mg de hidroclorotiazida.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos: Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não existe qualquer informação específica acerca do tratamento da sobredosagem com Enalapril + Hidroclorotiazida Farmoz. O tratamento é sintomático e de suporte. Dever-se-á descontinuar o tratamento com Enalapril + Hidroclorotiazida Farmoz, e o doente deve ser mantido sob vigilância. As medidas de suporte sugeridas incluem a indução do vômito, administração de carvão ativado e administração de um laxante no caso da ingestão ter sido recente, e correção da desidratação, equilíbrio eletrolítico e hipotensão pelos procedimentos estabelecidos.

Maleato de Enalapril

A manifestação mais importante de sobredosagem, relatada até à data, é a hipotensão acentuada, que começa 6 horas após a ingestão dos comprimidos, concomitante com o bloqueio do sistema renina-angiotensina e estupor. Os sintomas associados à sobredosagem com IECA podem incluir choque circulatório, desequilíbrio eletrolítico, falência renal, hiperventilação, taquicardia, palpitações, bradicardia, tonturas, ansiedade e tosse. Observou-se que os níveis séricos de enalaprilato, após ingestão de 300 e 440 mg de maleato de enalapril, são 100 e 200 vezes superiores, respetivamente, ao normal depois da administração de doses terapêuticas.

O tratamento recomendado da sobredosagem consiste na perfusão intravenosa de soro fisiológico. Caso ocorra hipotensão, o doente deve ser colocado em posição de choque. Se disponível, pode considerar-se o tratamento com perfusão de angiotensina II e/ou catecolaminas via intravenosa. Caso a ingestão tenha sido recente, deverão ser tomadas medidas com o objetivo de eliminar o maleato de enalapril (por exemplo, vômito, lavagem gástrica, administração de absorventes e sulfato de sódio). O enalaprilato pode ser removido da circulação por hemodiálise (ver secção 4.4). O tratamento com pacemaker é indicado para os casos de bradicardias resistentes à terapêutica. Os sinais vitais, eletrólitos séricos e concentrações de creatinina devem ser monitorizados de forma contínua.

Hidroclorotiazida:

Os sinais e sintomas observados mais frequentemente, são os relacionados com a depleção eletrolítica (hipocaliemia, hiponatremia e hipocloremia) e desidratação, como resultado de diurese excessiva. Nos casos de administração concomitante de digitálicos, a hipocaliemia pode acentuar as arritmias cardíacas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.2.1 Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. Modificadores do eixo renina angiotensina. Inibidores da enzima de conversão da angiotensina.

Código ATC: C09BA02

Maleato de Enalapril + Hidroclorotiazida 20 mg + 12,5 mg associa o Enalapril, sob a forma de maleato - um inibidor da enzima de conversão - à Hidroclorotiazida - um diurético.

A enzima de conversão da angiotensina (ECA) é uma peptidil dispeptidase que catalisa a conversão da angiotensina I em angiotensina II, potente agente vasopressor. Após ser absorvido, o enalapril é hidrolisado em enalaprilato, que inibe a ECA. Como consequência da inibição da ECA, os níveis plasmáticos de angiotensina diminuem, o que secundariamente leva a um aumento da atividade da renina plasmática (por inibição do feedback negativo da liberação de renina) e a uma diminuição da secreção de aldosterona.

A ECA é idêntica à quinase II. É por essa razão que o enalapril pode também bloquear a degradação de bradiquinina, um péptido fortemente vasopressor. No entanto, o papel deste no efeito terapêutico do enalapril ainda necessita de ser clarificado.

Apesar do mecanismo de ação anti-hipertensora do enalapril parecer estar essencialmente relacionado com a inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, que tem uma função essencial na regulação da pressão sanguínea, verificou-se que a ação anti-hipertensora se manifesta igualmente em doentes hipertensos com níveis baixos de renina.

A hidroclorotiazida é um diurético e um anti-hipertensor que aumenta a atividade da renina plasmática. Os efeitos de redução da pressão arterial das duas substâncias são aditivos e têm geralmente uma duração de 24 horas. A percentagem de doentes hipertensos que responde satisfatoriamente ao Enalapril + Hidroclorotiazida 20 mg + 12,5 mg, é superior à percentagem de doentes que responde satisfatoriamente a uma das substâncias ativas isoladamente.

O Enalapril pode reduzir a perda de potássio associada à Hidroclorotiazida.

Dois grandes estudos aleatorizados e controlados (ONTARGET ("ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial") e VA NEPHRON-D ("The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes")) têm examinado o uso da associação de um inibidor da ECA com um antagonista dos recetores da angiotensina II.

O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com história de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de órgão-alvo. O estudo VA NEPHRON-D foi conduzido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética.

Estes estudos não mostraram nenhum efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um risco aumentado de hipercaliemia, insuficiência renal aguda e/ou hipotensão, em comparação com monoterapia. Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II.

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

O estudo ALTITUDE ("Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints") foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um inibidor da ECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno que no grupo tratado com placebo.

Cancro da pele não-melanoma: Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos, observou-se uma associação entre a HCTZ e o NMSC, dependente da dose cumulativa. Um estudo incluiu uma população constituída por 71 533 casos de BCC e por 8 629 casos de SCC, em 1 430 833 e 172 462 controlos, respetivamente, da população em estudo. Uma utilização elevada de HCTZ ($\geq 50\ 000$ mg cumulativos) foi associada a uma taxa de probabilidade (OR) ajustada de 1,29 (95 % IC: 1,23-1,35) para BCC e 3,98 (95 % IC: 3,68-4,31) para SCC. Observou-se uma clara relação da resposta à dose cumulativa para BCC e SCC. Outro estudo revelou uma possível associação entre o carcinoma espinocelular (SCC) do lábio e a exposição à HCTZ: 633 casos de SCC do lábio foram identificados em 63 067 controlos da população, com base numa estratégia de amostragem em função do risco (risk-set sampling strategy)⁵. Foi demonstrada uma associação dose-resposta com uma taxa de probabilidade (OR) ajustada de 2,1 (95 % IC: 1,7-2,6), aumentando OR para 3,9 (95 % IC: 3,0-4,9) para uma utilização elevada (25 000 mg HCTZ) e para OR de 7,7 (95 % IC: 5,7-10,5) para a dose cumulativa mais elevada (aprox.100 000 mg HCTZ) (ver também secção 4.4).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Enalapril

Absorção

O Enalapril é rapidamente absorvido quando tomado oralmente, atingindo o pico sérico ao fim de uma hora. Atendendo às quantidades recuperadas da urina, a absorção oral do enalapril é de 60-70%.

A absorção do enalapril não é influenciada pela presença de alimentos no trato gastrointestinal.

Após ser absorvido, o enalapril é rápida e largamente hidrolisado em enalaprilato, um potente inibidor da ECA. O pico sérico do enalaprilato obtém-se entre a 3^a e 4^a hora após a administração oral do enalapril. A extensão da absorção e a hidrólise do enalapril é a mesma para as várias doses dentro da dosagem terapêutica recomendada.

Eliminação

O enalapril é eliminado através dos rins. Os principais componentes na urina são o enalaprilato – cerca de 40% da dose – e o enalapril intacto. Não há indicações de outras conversões metabólicas do enalapril para além da conversão em enalaprilato.

O perfil da concentração sérica do enalaprilato é caracterizado por uma fase terminal prolongada a qual se deve à ligação com a ECA. Em indivíduos com função renal normal, o estado estacionário do enalaprilato é alcançado ao 4º dia de administração única diária de enalapril. Após doses múltiplas de enalapril, a semivida efetiva (após acumulação) é de 11 horas.

Aleitamento

Após uma dose oral única de 20 mg em cinco mulheres em fase pós-puerperal, o valor médio do nível máximo de enalapril no leite foi de 1,7 µg/L (intervalo 0,54 a 5,9 µg/L) e ocorreu 4 a 6 horas após a administração da dose. O valor médio do nível máximo de enalaprilato no leite foi de 1,7 µg/L (intervalo 1,2 a 2,3 µg/L); os valores máximos ocorreram em momentos variáveis ao longo de um período de 24 horas. Utilizando os dados relativos ao nível máximo detetado no leite, é estimado que a criança exclusivamente em aleitamento receba cerca de 0,16% da dose materna ajustada ao peso.

Numa mulher que tomou 10 mg de enalapril oral, diariamente durante onze meses, foram detetados níveis máximos de enalapril no leite de 2 µg/L, 4 horas após a administração de uma dose, e níveis máximos de enalaprilato no leite de 0,75 µg/L, cerca de 9 horas após a administração dessa dose. O total cumulativo de enalapril e enalaprilato detetado no leite no período de 24 horas foi de 1,44 µg/L e de 0,63 µg/L, respetivamente.

Os níveis de enalaprilato no leite foram indetetáveis (<0,2 µg/L) 4 horas após uma dose oral única de enalapril 5 mg numa mãe e 10 mg em duas mães; os níveis de enalapril não foram determinados.

Grupos particulares de doentes

A hidrólise do enalapril no seu metabolito ativo pode ser retardada em pacientes com cirrose.

A exposição ao enalapril e ao enalaprilato aumenta em pacientes com insuficiência renal. Em pacientes com depuração da creatinina 40-60 ml, o estado estacionário AUC do enalaprilato foi aproximadamente duas vezes maior do que em pacientes com função renal normal após administração de 5 mg uma vez por dia. Na insuficiência renal aguda (depuração da creatinina 30 ml/min), o AUC aumentou cerca de 8 vezes e a semivida efetiva do enalaprilato após múltiplas doses foi prolongada. O enalaprilato pode ser eliminado da circulação por hemodiálise.

Hidroclorotiazida

Absorção

A biodisponibilidade da hidroclorotiazida é de 60 – 80 %. A ingestão simultânea de alimentos aumenta ligeiramente a absorção (aproximadamente 15 %).

Distribuição

A hidroclorotiazida não passa a barreira hematoencefálica, mas atravessa a barreira placentária.

Biotransformação / eliminação

A semivida de eliminação plasmática varia de 5,6 a 14,8 horas. A hidroclorotiazida não é metabolizada sendo rapidamente eliminada por via renal. Cerca de 61% da dose administrada é eliminada na urina sob a forma inalterada, em 24 horas.

Grupos particulares de doentes

Nos doentes com insuficiência renal ocorre prolongamento da semivida.

Enalapril – Hidroclorotiazida

A administração concomitante de doses múltiplas de enalapril e hidroclorotiazida tem escasso efeito ou não tem mesmo qualquer efeito na biodisponibilidade destes fármacos. O comprimido contendo a associação é bioequivalente à administração concomitante de cada medicamento em separado.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não demonstram perigo especial para humanos baseado em estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico. Os estudos de toxicidade reprodutiva em ratos fêmea sugerem que o enalapril não tem efeitos adversos graves sobre a fertilidade e a capacidade reprodutiva e não é teratogénico. Num estudo no qual ratos fêmea foram tratados antes do acasalamento e durante a gestação, ocorreu um aumento de crias mortas durante o período de lactação. O composto atravessa a placenta e é excretado no leite. Os IECA, como classe, têm demonstrado induzir efeitos adversos no desenvolvimento fetal, resultando na morte do feto e efeitos congénitos, em particular afetando o crânio. Fetotoxicidade, atraso no crescimento intrauterino e ducto arterial patente também foram descritos. Estas anomalias no desenvolvimento são basicamente devidas a uma ação direta dos IECA no sistema renina-angiotensina fetal e parcialmente devido à isquemia resultante da hipotensão maternal e diminuição no fluxo sanguíneo fetoplacentário e entrega de oxigénio/nutrientes ao feto.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Celulose microcristalina,
Lactose mono-hidratada,
Amido de milho,
Bicarbonato de sódio,
Carboximetilamido sódico,
Estearato de magnésio.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos são acondicionados em blister de Complexo OPA + Alumínio + PVC/Alumínio. As embalagens são de 10, 28, 30, 60 e 500 comprimidos doseados a 20 mg + 12,5 mg.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

FARMOZ- Sociedade Técnico Medicinal, S.A
Rua da Tapada Grande, n.º 2
Abrunheira
2710-089 Sintra
Portugal

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 3486693 – 10 comprimidos, 20 mg + 12,5 mg, blister de complexo OPA + Alumínio + PVC/Alumínio

N.º de registo: 4544094 – 30 comprimidos, 20 mg + 12,5 mg, blister de complexo OPA + Alumínio + PVC/Alumínio

N.º de registo: 3486792 – 60 comprimidos, 20 mg + 12,5 mg, blister de complexo OPA + Alumínio + PVC/Alumínio

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

Data da primeira autorização: 24 de Janeiro de 2001

Data da última renovação: 27 de Maio de 2011

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO