

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Renitecmax 20 mg/6 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido contiene 20 mg de maleato de enalapril y 6 mg de hidroclorotiazida.

Excipiente(s) con efecto conocido

Un comprimido contiene 147,8 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Comprimidos azules, con forma redondeada de triángulo, con MSD 734 grabado en una cara y un triángulo grabado en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipertensión esencial que no pueda tratarse adecuadamente con monoterapia con un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es de un comprimido al día.

Tratamiento diurético previo

Puede aparecer hipotensión sintomática después de la dosis inicial de Renitecmax; es más probable que ocurra en pacientes con depleción de volumen o salina como consecuencia de un tratamiento diurético previo. El tratamiento diurético debe interrumpirse 2-3 días antes del inicio de la administración de Renitecmax (ver sección 4.5).

Posología en la insuficiencia renal

Dado que la dosis inicial de enalapril en la insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina mayor de 30 ml/min a menor de 80 ml/min) es de 5 - 10 mg, no se recomienda Renitecmax como tratamiento inicial en este tipo de pacientes (ver sección 4.4). Renitecmax está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina menor o igual a 30 ml/min.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de Renitecmax en niños menores de 18 años de edad debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia.

Forma de administración

Vía oral.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min).
- Anuria.
- Antecedentes de edema angioneurótico asociado con tratamiento previo con inhibidor de la ECA.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Hipersensibilidad a los fármacos derivados de las sulfonamidas.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Insuficiencia hepática grave.
- El uso concomitante de Renitecmax con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).
- Uso concomitante de sacubitril/valsartán. El tratamiento con Renitecmax no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán (ver secciones 4.4 y 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Maleato de enalapril-Hidroclorotiazida

Hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico

Raramente se observa hipotensión sintomática en pacientes hipertensos no complicados. La hipotensión sintomática es más probable que ocurra si el paciente hipertenso que recibe Renitecmax tiene disminuido el volumen circulante debido, por ejemplo, a tratamiento con diuréticos, restricción de la ingestión de sal, diarrea o vómito (ver secciones 4.5 y 4.8). En dichos pacientes, a intervalos regulares, se deben realizar determinaciones periódicas de los electrolitos séricos. Debe tenerse especial precaución en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, en los cuales, una caída excesiva de la presión arterial podría resultar en un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. En pacientes hipertensos con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión sintomática.

Si se produce hipotensión se debe poner al paciente en decúbito supino y, si es necesario, se le debe administrar solución salina isotónica por vía intravenosa. Una respuesta hipotensora pasajera no constituye una contraindicación para dosis posteriores, que generalmente pueden administrarse sin problemas una vez que la presión arterial ha aumentado después de la expansión de volumen.

Insuficiencia renal

Renitecmax no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min y > 30 ml/min) hasta que la titulación de enalapril haya mostrado la necesidad de utilizar la dosis presente en esta formulación (ver sección 4.2).

Algunos pacientes hipertensos, sin indicios de enfermedad renal preexistente, han presentado aumentos de la urea sanguínea y de la creatinina cuando se les ha administrado enalapril al mismo tiempo que un diurético (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo, Maleato de enalapril, Insuficiencia renal; Hidroclorotiazida, Insuficiencia renal en la sección 4.4). Si así ocurre, debe interrumpirse la administración de Renitecmax. Esta situación puede aumentar la posibilidad de estenosis de la arteria renal subyacente (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo, Maleato de enalapril, Hipertensión renovascular en la sección 4.4).

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Hiperpotasemia

La combinación de enalapril y un diurético a dosis bajas no puede excluir la posibilidad de que se produzca hiperpotasemia (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo, Maleato de enalapril, Hiperpotasemia en la sección 4.4).

Litio

Normalmente no se recomienda la combinación de litio con enalapril y diuréticos (ver sección 4.5).

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Maleato de enalapril

Estenosis aórtica/Miocardiopatía hipertrófica

Como todos los vasodilatadores, los inhibidores de la ECA deben administrarse con precaución a pacientes con obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo y evitarse en casos de choque cardíogeno y obstrucción hemodinámicamente significativa.

Insuficiencia renal

Se ha comunicado insuficiencia renal en asociación con enalapril y se ha producido principalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal. Si se descubre rápidamente y se trata adecuadamente, la insuficiencia renal cuando se asocia al tratamiento con enalapril es habitualmente reversible (ver sección 4.2 y Advertencias y precauciones especiales de empleo, Maleato de enalapril-Hidroclorotiazida, Insuficiencia renal; Hidroclorotiazida, Insuficiencia renal en la sección 4.4).

Hipertensión renovascular

Cuando los pacientes que presentan estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria renal de un único riñón funcional reciben tratamiento con inhibidores de la ECA, aumenta el riesgo de hipotensión e insuficiencia renal. Puede darse cierta pérdida de función renal con pequeñas variaciones de la creatinina sérica. En estos pacientes, el tratamiento se iniciará bajo estricta vigilancia médica y con control de la función renal.

Trasplante de riñón

No hay experiencia relativa a la administración de enalapril en pacientes con un trasplante reciente de riñón. Por tanto, no se recomienda el tratamiento con enalapril.

Pacientes en hemodiálisis

No está indicado el uso de enalapril en pacientes que requieren diálisis por insuficiencia renal. Se han comunicado reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alto flujo (p. ej., AN 69) tratados de forma concomitante con un inhibidor de la ECA. En estos casos, debe considerarse la posibilidad de usar un tipo diferente de membrana de diálisis o una clase diferente de agente antihipertensivo.

Insuficiencia hepática

En casos raros, los inhibidores de la ECA se han asociado a un síndrome que comienza con ictericia colestásica o hepatitis y progresa hasta necrosis hepática fulminante y (en ocasiones) muerte. Se desconoce el mecanismo de este síndrome. Si un paciente que recibe tratamiento con inhibidores de la ECA presenta ictericia o elevaciones importantes de las enzimas hepáticas, se suspenderá la administración del inhibidor de la ECA y será sometido al seguimiento médico apropiado (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo, Hidroclorotiazida, Insuficiencia hepática en la sección 4.4).

Neutropenia/Agranulocitosis

En pacientes tratados con inhibidores de la ECA se han comunicado casos de neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones, la neutropenia es rara. Debe utilizarse enalapril con extrema precaución en pacientes con enfermedad del colágeno vascular, sometidos a tratamiento inmunosupresor, tratamiento con alopurinol o procainamida, o que presentan una combinación de estas complicaciones, sobre todo si la función renal estaba alterada previamente. Algunos de ellos desarrollaron infecciones graves que en unos pocos casos no respondieron al tratamiento antibiótico intenso. Si se usa enalapril en estos pacientes, se aconseja realizar controles periódicos del recuento de leucocitos e informar a los pacientes para que notifiquen cualquier signo de infección.

Hiperpotasemia

Los IECA pueden causar hiperpotasemia porque inhiben la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser significativo en pacientes con función renal normal. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal y/o en pacientes que toman suplementos de potasio (incluidos los sustitutos de la sal), diuréticos ahorradores de potasio, trimetoprima o cotrimoxazol, también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol y en especial antagonistas de la aldosterona o bloqueadores del receptor de la angiotensina, se puede dar hiperpotasemia. Los diuréticos ahorradores de potasio y los bloqueadores de los receptores de angiotensina se deben usar con precaución en pacientes que reciben IECA, y se debe controlar la función renal y el potasio en sangre (ver sección 4.5).

Hipoglucemia

Los pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina que empiezan a usar un inhibidor de la ECA, deben ser informados de que vigilen estrechamente la hipoglucemia, especialmente durante el primer mes de uso combinado (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo, Hidroclorotiazida, Efectos metabólicos y endocrinos en la sección 4.4 y sección 4.5).

Hipersensibilidad/Edema angioneurótico

Ha aparecido edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, incluyendo maleato de enalapril. Esto puede suceder en cualquier momento durante el tratamiento. En estos casos, se debe suspender de inmediato la administración de Renitecmax y se establecerá una vigilancia adecuada hasta asegurarse de la completa resolución de los síntomas antes de dar de alta al paciente. Incluso en aquellos casos en los que la hinchazón se limita sólo a la lengua, sin disnea, los pacientes pueden necesitar una observación prolongada ya que el tratamiento con antihistamínicos y corticoesteroides puede no ser suficiente.

Muy raramente, se han comunicado muertes debido a angioedema asociado con edema de laringe o edema en la lengua. Los pacientes con la lengua, glotis o laringe afectados son propensos a experimentar obstrucción de las vías respiratorias, especialmente aquellos con antecedentes de cirugía en las vías respiratorias. Si afecta a la lengua, la glotis o la laringe puede provocar obstrucción respiratoria, por lo que se debe administrar rápidamente el tratamiento apropiado, que puede incluir una solución de adrenalina al 1:1.000 (0,3 ml a 0,5 ml) por vía subcutánea y/o medidas para asegurar una vía aérea adecuada.

Se ha comunicado que los pacientes de raza negra que reciben inhibidores de la ECA tienen una mayor incidencia de angioedema en comparación con los pacientes que no sean de raza negra. Sin embargo, en general parece que los pacientes de raza negra tienen un mayor riesgo de angioedema.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con un tratamiento de inhibidores de la ECA, pueden tener un mayor riesgo de angioedema al ser tratados con un inhibidor de la ECA (ver sección 4.3).

El uso concomitante de IECA con sacubitril/valsartán está contraindicado debido al riesgo elevado de sufrir angioedema. El tratamiento con sacubitril/valsartán no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de Renitecmax. El tratamiento con Renitecmax no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán (ver secciones 4.3 y 4.5).

El uso concomitante de IECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (por ejemplo, hinchazón de las vías respiratorias o la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria) (ver sección 4.5). Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina en un paciente que ya esté tomando un IECA.

Reacciones anafilactoides durante la desensibilización a himenópteros

Raramente, pacientes que han recibido inhibidores de la ECA durante la desensibilización con veneno de himenópteros han sufrido reacciones anafilactoides potencialmente mortales. Estas reacciones se evitaron suspendiendo temporalmente el tratamiento con el inhibidor de la ECA antes de cada dosis de desensibilización.

Reacciones anafilactoides en el curso de aféresis con LDL

En casos raros, pacientes tratados con inhibidores de la ECA durante una aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con dextrano sulfato han sufrido reacciones anafilactoides potencialmente mortales. Estas reacciones se evitaron suspendiendo temporalmente el tratamiento con el inhibidor de la ECA antes de cada aféresis.

Tos

Se ha comunicado la aparición de tos con el uso de inhibidores de la ECA. La tos es característicamente no productiva y persistente, y desaparece al suspender el tratamiento. La tos inducida por inhibidores de la ECA debe considerarse como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

Cirugía/Anestesia

Enalapril bloquea la formación de angiotensina II y por tanto altera la capacidad de los pacientes sometidos a operaciones de cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que provocan hipotensión a compensar mediante el sistema renina-angiotensina. La hipotensión que se produce debido a este mecanismo se puede corregir aumentando el volumen plasmático (ver sección 4.5).

Embarazo

Durante el embarazo, no debe iniciarse el tratamiento con inhibidores de la ECA. A menos que el tratamiento continuado con inhibidores de la ECA se considere esencial, las pacientes que planeen un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo. Cuando se confirme el embarazo, el tratamiento con los inhibidores

de la ECA debe interrumpirse inmediatamente y, si es apropiado, deberá iniciarse un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Diferencias étnicas

Como sucede con otros inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, aparentemente, enalapril es menos efectivo disminuyendo la presión arterial en pacientes de raza negra que en pacientes que no sean de raza negra, posiblemente debido a una mayor prevalencia de situaciones de niveles bajos de renina en los pacientes hipertensos de raza negra.

Hidroclorotiazida

Insuficiencia renal

Las tiazidas pueden no ser los diuréticos apropiados para ser utilizados en pacientes con insuficiencia renal y son ineficaces con valores de aclaramiento de creatinina de 30 ml/min o inferiores (p. ej., insuficiencia renal moderada o grave) (ver sección 4.2 y Advertencias y precauciones especiales de empleo, Maleato de enalapril-Hidroclorotiazida, Insuficiencia renal; Maleato de enalapril, Insuficiencia renal en la sección 4.4).

Hepatopatía

Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática o hepatopatía progresiva, dado que alteraciones mínimas del equilibrio hidroelectrolítico pueden precipitar un coma hepático (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo, Maleato de enalapril, Insuficiencia hepática en la sección 4.4).

Efectos metabólicos y endocrinos

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de los antidiabéticos, incluida la insulina (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo, Maleato de enalapril, Pacientes diabéticos en la sección 4.4).

El tratamiento con diuréticos tiazídicos puede asociarse con aumentos de los niveles de colesterol y triglicéridos; sin embargo, con la dosis de 12,5 mg de hidroclorotiazida se han comunicado efectos mínimos o ningún efecto. Además, en estudios clínicos con 6 mg de hidroclorotiazida, no se comunicó ningún efecto clínicamente significativo sobre la glucosa, colesterol, triglicéridos, sodio, magnesio o potasio.

El tratamiento con tiazidas se ha asociado con el desarrollo de hiperuricemia y/o gota en algunos pacientes. Este efecto hiperuricémico parece estar relacionado con la dosis y carece de importancia clínica a la dosis de 6 mg de hidroclorotiazida contenida en Renitecmax. Además, enalapril puede aumentar la excreción urinaria de ácido úrico, lo que atenúa el efecto hiperuricémico de hidroclorotiazida.

A cualquier paciente que recibiera tratamiento diurético, se le deben realizar, a intervalos adecuados, determinaciones periódicas de electrolitos séricos.

Las tiazidas (incluso hidroclorotiazida) pueden causar desequilibrio hidroelectrolítico (hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Signos de aviso de desequilibrio hidroelectrolítico son xerostomía, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, dolor o calambres musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos digestivos tales como náuseas y vómitos.

Aunque la hipopotasemia puede desarrollarse durante el uso de diuréticos tiazídicos, el tratamiento concomitante con enalapril puede reducir la hipopotasemia inducida por el diurético. El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis del hígado, en pacientes que experimentan diuresis potente, en pacientes con ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticoesteroides o ACTH (ver sección 4.5).

Se puede producir hiponatremia en pacientes edematosos en época de calor. La falta de cloruro generalmente es suave y normalmente no requiere tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y causar una intermitente y ligera elevación del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una importante hipercalcemia puede ser evidencia de un hiperparatiroidismo latente. El tratamiento con tiazidas deberá interrumpirse antes de evaluar la función paratiroidea.

Se ha demostrado que las tiazidas aumentan la excreción urinaria de magnesio, que puede resultar en hipomagnesemia.

Trastornos oculares

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado:

Los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrásica que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen un inicio brusco de la disminución de agudeza visual o dolor ocular y, por lo general, se producen en un plazo de entre unas horas y unas semanas después del inicio de la administración del medicamento. Sin tratamiento, el glaucoma agudo de ángulo cerrado puede llevar a la pérdida de visión permanente. El tratamiento principal es suspender la ingesta del medicamento tan rápido como sea posible. Si no se controla la presión intraocular, se debe considerar la necesidad inmediata de tratamientos médicos o quirúrgicos. Los factores de riesgo para que aparezca glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir antecedentes de alergia a la sulfonamida o a la penicilina.

Toxicidad respiratoria aguda

Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluido síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de hidroclorotiazida. Al inicio del tratamiento, los síntomas incluyen disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA, se debe retirar Renitecmax y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

Prueba antidopaje

La hidroclorotiazida contenida en esta especialidad farmacéutica puede producir un resultado analítico positivo en una prueba antidopaje.

Hipersensibilidad

En pacientes que reciben tiazidas, se pueden producir reacciones de sensibilidad con o sin antecedentes de alergia o de asma bronquial. Con el uso de tiazidas se ha comunicado exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico.

Cáncer de piel no-melanoma

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM (ver sección 4.8).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Maleato de enalapril-Hidroclorotiazida

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Otros fármacos antihipertensivos

El uso concomitante de estos fármacos puede aumentar los efectos hipotensores de enalapril e hidroclorotiazida. El uso concomitante con nitroglicerina y otros nitratos, u otros vasodilatadores, puede reducir aún más la presión arterial.

Litio

Se han comunicado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos con inhibidores de la ECA puede producir un aumento adicional de las concentraciones de litio y potenciar el riesgo de toxicidad por litio. No se recomienda el uso de Renitecmax con litio, pero si la combinación se considera necesaria, se deberán vigilar cuidadosamente las concentraciones séricas de litio (ver sección 4.4).

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2)

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo a los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (inhibidores de la COX-2), pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otros fármacos antihipertensivos. Por tanto, el efecto antihipertensivo de los antagonistas del receptor de la angiotensina II, de los inhibidores de la ECA o de los diuréticos puede verse disminuido por los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2.

La coadministración de AINEs (incluyendo los inhibidores de la COX-2) y los antagonistas del receptor de la angiotensina II o los inhibidores de la ECA tiene un efecto adicional sobre el incremento del potasio sérico y pueden provocar un deterioro de la función renal. Estos efectos generalmente son reversibles. Raramente puede producirse insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con función renal comprometida (como ancianos o pacientes que tienen depleción de volumen, incluyendo aquellos en tratamiento con diuréticos). Por tanto, la combinación debe administrarse con precaución en pacientes con la función renal comprometida.

Maleato de enalapril

Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema

El uso concomitante de IECA con sacubitril/valsartán está contraindicado, ya que aumenta el riesgo de angioedema (ver secciones 4.3 y 4.4).

El uso concomitante de IECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, u otros medicamentos que puedan aumentar el potasio en sangre

Aunque el potasio en sangre, en general permanece dentro de los límites normales, se puede producir hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con Renitecmax. Los diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio pueden dar lugar a aumentos significativos en el potasio en sangre. Además, se debe

tener cuidado cuando Renitecmax se administra de forma conjunta con otros medicamentos que aumentan el potasio en sangre, como trimetoprima o cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), ya que se sabe que trimetoprima actúa como diurético ahorrador de potasio como amilorida. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de Renitecmax con los medicamentos mencionados anteriormente. Si el uso concomitante estuviese indicado, se utilizarán con precaución y con controles frecuentes del potasio en sangre.

Ciclosporina

Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de IECA con ciclosporina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

Heparina

Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de IECA con heparina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

Diuréticos (tiazida o diuréticos del asa)

El tratamiento previo con dosis elevadas de diuréticos puede producir depleción de volumen y riesgo de hipotensión al iniciar el tratamiento con enalapril (ver secciones 4.2 y 4.4). Se pueden reducir los efectos hipotensores suspendiendo la administración del diurético, o aumentando el volumen o la ingesta de sal.

Antidepresivos tricíclicos/Antipsicóticos/Anestésicos

El uso concomitante de determinadas especialidades farmacéuticas anestésicas, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con inhibidores de la ECA puede reducir aún más la presión arterial (ver sección 4.4).

Simpaticomiméticos

Los simpaticomiméticos pueden reducir los efectos antihipertensivos de los inhibidores de la ECA (ver sección 4.5).

Antidiabéticos

Estudios epidemiológicos han sugerido que la administración concomitante de inhibidores de la ECA y medicamentos antidiabéticos (insulinas, hipoglucemiantes orales) puede causar un efecto mayor del descenso de la glucosa en sangre, con riesgo de hipoglucemia. Este fenómeno es más probable que ocurra durante las primeras semanas de tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.4 y 4.8).

Alcohol

El alcohol potencia el efecto hipotensor de los inhibidores de la ECA (ver sección 4.5).

Ácido acetilsalicílico, trombolíticos y betabloqueantes

Enalapril puede administrarse sin peligro concomitantemente con ácido acetilsalicílico (a dosis cardiológicas), trombolíticos y betabloqueantes.

Oro

En raras ocasiones se han notificado reacciones nitritoides (los síntomas incluyen rubor facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes en tratamiento con oro inyectable (aurotiomalato sódico) y tratamiento concomitante con un inhibidor de la ECA, incluyendo enalapril.

Hidroclorotiazida

Relajantes musculares no despolarizantes

Las tiazidas pueden aumentar la sensibilidad a la tubocurarina.

Alcohol, barbitúricos o analgésicos opioides

Se puede producir la potenciación de la hipotensión ortostática (ver sección 4.5).

Fármacos antidiabéticos (fármacos orales e insulina)

Puede requerirse ajuste de dosis del fármaco antidiabético (ver secciones 4.4 y 4.8).

Resinas de colestiramina y colestipol

La absorción de hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio iónico. Dosis únicas de resinas de colestiramina o de colestipol se unen a hidroclorotiazida y reducen su absorción en el tubo digestivo hasta un 85 y 43 %, respectivamente.

Aumento del intervalo QT (p. ej., quinidina, procainamida, amiodarona, sotalol)

Riesgo elevado de torsades de pointes.

Glucósidos digitálicos

La hipopotasemia puede sensibilizar o exagerar la respuesta del corazón a los efectos tóxicos de los digitálicos (p. ej., aumentar la irritabilidad ventricular).

Corticoesteroides, ACTH

Reducción intensa de electrolitos, principalmente hipopotasemia.

Diuréticos caluréticos (p. ej., furosemida), carbenoxolona o uso excesivo de laxantes

Hidroclorotiazida puede aumentar la pérdida de potasio y/o magnesio.

Aminas hipertensoras (p. ej., noradrenalina)

El efecto de las aminas hipertensoras puede estar disminuido (ver sección 4.5).

Citostáticos (p. ej., ciclofosfamida, metotrexato)

Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de fármacos citotóxicos y potenciar sus efectos mielodepresores.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Inhibidores de la ECA:

No se recomienda utilizar inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). El uso de inhibidores de la ECA está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica en relación al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. A menos que el tratamiento continuado con inhibidores de la ECA se considere esencial, las pacientes que planeen un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo.

Cuando se confirme el embarazo, el tratamiento con los inhibidores de la ECA debe interrumpirse inmediatamente y, si es apropiado, deberá iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición al tratamiento con inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestres del embarazo produce toxicidad para el feto humano (descenso de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad en recién nacidos (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia). (Ver sección 5.3). Se ha producido oligohidramnios materno, probablemente ocasionando un descenso en la función renal fetal, y puede provocar contracturas en las extremidades, deformaciones craneofaciales y desarrollo pulmonar hipoplásico.

Si la exposición a inhibidores de la ECA ha ocurrido durante el segundo trimestre del embarazo, se recomienda hacer una revisión ecográfica de la función renal y del cráneo.

Los niños cuyas madres hayan tomado inhibidores de la ECA deben ser observados estrechamente en relación a hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Hidroclorotiazida:

Hay limitada experiencia con el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes. Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. En base al mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre del embarazo puede comprometer la perfusión placento-fetal y puede tener efectos fetales y neonatales como ictericia, desequilibrio electrolítico y trombocitopenia.

No debe usarse hidroclorotiazida para el tratamiento del edema gestacional, la hipertensión gestacional o la preeclampsia debido al riesgo de reducción del volumen plasmático e hipoperfusión placentaria, sin un efecto beneficioso durante el desarrollo de la enfermedad.

Hidroclorotiazida no puede administrarse a mujeres embarazadas para la hipertensión arterial, excepto en raras situaciones en las que no pueda utilizarse otro tratamiento alternativo.

Lactancia

Enalapril:

Los limitados datos farmacocinéticos demuestran muy bajas concentraciones en la leche materna (ver sección 5.2). Aunque estas concentraciones parecen no tener relevancia clínica, no se recomienda el uso de Renitecmax durante la lactancia en lactantes prematuros y durante las primeras semanas después del parto, debido al hipotético riesgo de efectos cardiovasculares y renales y porque no hay suficiente experiencia clínica. En el caso de un lactante más mayor, puede considerarse el uso de Renitecmax en una madre en periodo de lactancia si este tratamiento es necesario para ella y debe observarse al niño por si aparece cualquier efecto adverso.

Hidroclorotiazida:

Hidroclorotiazida se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Las tiazidas a dosis altas que provocan diuresis intensa pueden inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de Renitecmax durante la lactancia. Si Renitecmax se usa durante la lactancia, las dosis deben mantenerse lo más bajas posible.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe tener en cuenta que ocasionalmente se pueden producir mareos o cansancio al conducir vehículos o utilizar máquinas (ver sección 4.8).

4.8. Reacciones adversas

Por lo general, Renitecmax es bien tolerado. En ensayos clínicos, normalmente los efectos adversos han sido suaves y transitorios y en la mayoría de los casos no han requerido interrumpir el tratamiento.

Los efectos adversos más frecuentes notificados durante el ensayo clínico con Renitecmax fueron cefalea y tos.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas para Renitecmax, enalapril solo, o hidroclorotiazida sola, durante los estudios clínicos o después de que el fármaco fuera comercializado:

Tabla 1. Reacciones adversas de Renitecmax

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)</i>						Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			Anemia (incluyendo anemia aplásica y hemolítica)	Neutropenia, descenso de la hemoglobina, descenso del hematocrito, trombocitopenia, agranulocitosis, depresión de la médula ósea, leucopenia, pancitopenia, linfadenopatía, enfermedades autoinmunes		
<i>Trastornos endocrinos</i>						Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>		Hipopotasemia, aumento del colesterol, aumento de los triglicéridos, hiperuricemia	Hipoglucemia (ver sección 4.4), hipomagnesemia, gota**	Aumento de la glucosa en sangre	Hipercalcemia (ver sección 4.4)	
<i>Trastornos del sistema nervioso y psiquiátricos</i>		Cefalea, depresión, síncope, alteración del gusto	Confusión, somnolencia, insomnio, nerviosismo, parestesia, vértigo, disminución de la libido**	Alteraciones del sueño, problemas de sueño, parálisis (debido a hipopotasemia)		
<i>Trastornos oculares</i>	Visión borrosa					Derrame coroideo

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>			Acúfenos			
<i>Trastornos cardiacos y vasculares</i>	Mareos	Hipotensión, hipotensión ortostática, trastornos del ritmo cardiaco, angina de pecho, taquicardia	Rubor, palpitaciones, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular*, posiblemente secundario a una excesiva hipotensión en pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4)	Fenómeno de Raynaud		
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Tos	Disnea	Rinorrea, picor de garganta y ronquera, broncoespasmo / asma	Infiltrados pulmonares, trastornos respiratorios (incluyendo neumonitis y edema pulmonar), rinitis, alveolitis alérgica/neumonía eosinofílica	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (ver sección 4.4)	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Náuseas	Diarrea, dolor abdominal	Íleo, pancreatitis, vómitos, dispepsia, estreñimiento, anorexia, irritación gástrica, boca seca, úlcera péptica, flatulencia**	Estomatitis/ ulceración aftosa, glositis	Angioedem a intestinal	

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
<i>Trastornos hepato biliares</i>				Insuficiencia hepática, necrosis hepática (que puede ser mortal), hepatitis - hepatocelular o colestásica, ictericia, colecistitis (en particular en pacientes con colelitiasis preexistente)		

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Erupción (exantema) hipersensibilidad/edema angioneurótico: se ha notificado edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe (ver sección 4.4)	Diaforesis, prurito, urticaria, alopecia	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, necrólisis epidérmica tóxica, púrpura, lupus eritematoso cutáneo, eritroderma, pénfigo		Se ha observado un complejo sintomático que puede incluir todas o alguna de las siguientes reacciones: fiebre, serositis, vasculitis, mialgia/miositis, artralgia/artritis, prueba de anticuerpos antinucleares positiva, aumento de la velocidad de sedimentación globular, eosinofilia y leucocitosis. También puede producirse erupción, fotosensibilización u otras manifestaciones cutáneas
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Calambres musculares** *	Artralgia**			
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			Disfunción renal, insuficiencia renal, proteinuria	Oliguria, nefritis intersticial		

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			Impotencia	Ginecomastia		
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Astenia	Dolor torácico, fatiga	Malestar general, fiebre			
<i>Exploraciones complementarias</i>		Hiperpotasemia, aumentos en la creatinina sérica	Aumentos en la urea sanguínea, hiponatremia	Aumentos de las enzimas hepáticas, aumentos de la bilirrubina sérica		

* Las tasas de incidencia en los ensayos clínicos fueron comparables entre los grupos placebo y los grupos controlados con tratamiento activo.

** Sólo se observa con dosis de hidroclorotiazida de 12,5 mg y 25 mg

*** La frecuencia de los calambres musculares como "frecuente" se aplica a las dosis de hidroclorotiazida de 12,5 mg y 25 mg, mientras que la frecuencia del acontecimiento "poco frecuente" se aplica a la dosis de 6 mg de hidroclorotiazida.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre hidroclorotiazida y el CPNM (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de Renitecmax, que ha de ser sintomático y de soporte. Debe suspenderse la administración de Renitecmax y someterse al paciente a vigilancia estrecha. Las medidas sugeridas son la inducción del vómito, la administración de carbón vegetal activado, y la administración de un laxante si la ingestión es reciente, y la corrección de la deshidratación, el desequilibrio electrolítico y la hipotensión mediante los procedimientos habituales.

Maleato de enalapril

Las características más importantes de la sobredosis comunicadas hasta la fecha son una hipotensión intensa, que empieza unas seis horas después de la ingestión de los comprimidos, asociada al bloqueo del

sistema renina-angiotensina, y estupor. Los síntomas asociados a la sobredosis de inhibidores de la ECA pueden incluir shock circulatorio, trastornos electrolíticos, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareos, ansiedad y tos. Después de la ingestión de 300 y 440 mg de maleato de enalapril se han comunicado niveles séricos de enalaprilato 100 y 200 veces superiores, respectivamente, a los que suelen observarse después de dosis terapéuticas.

El tratamiento recomendado en caso de sobredosis es la perfusión intravenosa de solución salina fisiológica. Si se produce hipotensión, se colocará al paciente en posición de shock. También se considerará la posibilidad de una infusión de angiotensina II y/o la administración de catecolaminas por vía intravenosa, si se dispone de estos tratamientos. Si la ingestión es reciente, se tomarán medidas dirigidas a eliminar el maleato de enalapril (p. ej., vómito, lavado gástrico, administración de absorbentes y sulfato sódico). Se puede extraer el enalaprilato de la circulación general por hemodiálisis (ver sección 4.4). En caso de bradicardia resistente al tratamiento está indicada la implantación de un marcapasos. Se realizará una vigilancia continua de las constantes vitales, los electrolitos séricos y las concentraciones de creatinina.

Hidroclorotiazida

Los síntomas y signos observados con más frecuencia son los originados por la depleción electrolítica (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) y la deshidratación producidas por la diuresis excesiva. Si también se han administrado digitálicos, la hipopotasemia puede acentuar las arritmias cardíacas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Enalapril y diuréticos, código ATC: C09B A02

Renitecmax (maleato de enalapril e hidroclorotiazida) es una formulación de un inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina (maleato de enalapril) y un diurético (hidroclorotiazida), que es eficaz en el tratamiento de la hipertensión. La enzima de conversión de angiotensina (ECA) es una peptidil dipeptidasa que cataliza la conversión de la angiotensina I en la sustancia hipertensora angiotensina II. Después de su absorción, enalapril se hidroliza a enalaprilato, que inhibe la ECA. La inhibición de la ECA produce un descenso de la angiotensina II en plasma que provoca un aumento de la actividad de renina plasmática (debido a la supresión de la retroalimentación negativa sobre la liberación de renina) y una disminución de la secreción de aldosterona. La hidroclorotiazida es un diurético y un agente antihipertensivo que aumenta la actividad de renina plasmática. El mecanismo del efecto antihipertensivo de las tiazidas se desconoce. La hidroclorotiazida no suele afectar a la presión arterial normal.

Renitecmax ejerce una actividad antihipertensiva y diurética. El maleato de enalapril y la hidroclorotiazida se han utilizado por separado y en combinación para el tratamiento de la hipertensión. Aunque la administración de 6 mg de hidroclorotiazida no produce por sí sola un efecto antihipertensivo de importancia clínica en comparación con el placebo, cuando 6 mg de hidroclorotiazida se combinan con enalapril se logra un efecto clínico sinérgico sobre la presión arterial. El efecto sobre la disminución de la presión arterial es muy superior al observado cuando se administra sólo enalapril. Además, el efecto antihipertensivo de Renitecmax persistió durante al menos 24 horas.

La ECA es idéntica a la cininasa II. Por tanto, enalapril también puede bloquear la degradación de bradicinina, un péptido vasodestructor potente. Sin embargo, todavía no se ha aclarado el papel de esta acción en los efectos terapéuticos de enalapril.

Mecanismo de acción

Aunque se considera que el mecanismo fundamental por el que enalapril disminuye la presión arterial es la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona, enalapril es antihipertensivo incluso en pacientes con hipertensión y niveles bajos de renina.

Efectos farmacodinámicos

La administración de enalapril a pacientes hipertensos disminuye la presión arterial tanto en decúbito supino como de pie, sin aumentar significativamente la frecuencia cardíaca.

La hipotensión postural sintomática es poco frecuente. En algunos pacientes, la reducción óptima de la presión arterial puede requerir varias semanas de tratamiento. La interrupción brusca del tratamiento con maleato de enalapril no se ha asociado con un aumento rápido de la presión arterial.

La inhibición eficaz de la actividad de la ECA aparece por lo general 2 a 4 horas después de la administración oral de una dosis individual de enalapril. La aparición del efecto antihipertensivo se observaba habitualmente al cabo de una hora, con una disminución máxima de las cifras de presión alcanzada a las 4 a 6 horas después de la administración. La duración del efecto es proporcional a la dosis. No obstante, se ha observado que a las dosis recomendadas los efectos antihipertensivos y hemodinámicos se mantienen durante al menos 24 horas.

En estudios hemodinámicos realizados con enalapril en pacientes con hipertensión arterial esencial, la disminución de la presión arterial se acompañó de un descenso de la resistencia arterial periférica junto con un aumento del gasto cardíaco y una modificación mínima o nula de la frecuencia cardíaca. Después de la administración de maleato de enalapril aumentó el flujo sanguíneo renal; el índice de filtración glomerular no se modificó. No hubo indicios de retención de sodio o agua. No obstante, en los pacientes con índice de filtración glomerular bajos antes del tratamiento, el índice, por lo general, aumentó.

El tratamiento antihipertensivo con enalapril produce una regresión importante de la hipertrofia ventricular izquierda asociada a la conservación del rendimiento sistólico del ventrículo izquierdo.

No se ha estudiado el efecto de la asociación en dosis fijas de enalapril e hidroclorotiazida sobre la morbilidad y mortalidad.

Bloqueo dual

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados ((ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, en comparación con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskirén a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves

de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

Cáncer de piel no-melanoma

Con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (≥ 50.000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95 %: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95 %: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95 %: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (~ 25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (~ 100.000 mg) (ver también sección 4.4).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción de maleato de enalapril administrado por vía oral es rápida, y se alcanzan las concentraciones séricas máximas en el plazo de una hora. A juzgar por la recuperación urinaria, la fracción de enalapril que se absorbe del maleato de enalapril oral es de aproximadamente el 60 %. La presencia de alimentos en el tubo digestivo no influye en la absorción oral de enalapril.

Después de su absorción, el enalapril oral se hidroliza de forma rápida y masiva a enalaprilato, un inhibidor potente de la enzima de conversión de la angiotensina. Las concentraciones séricas máximas de enalaprilato se alcanzan a las 3-4 horas de la administración oral de una dosis de maleato de enalapril. Los principales componentes presentes en la orina son enalaprilato, que representa cerca del 40 % de la dosis, y enalapril intacto. Salvo por la transformación a enalaprilato, no existe ninguna prueba de que se produzca un metabolismo importante de enalapril. El perfil de la concentración sérica de enalaprilato muestra una fase terminal prolongada, asociada al parecer a su unión a la ECA. En sujetos con función renal normal, las concentraciones séricas de enalaprilato en estado de equilibrio alcanzaron su estado de equilibrio después de 4 días de tratamiento. Los grados de absorción y de hidrólisis de enalapril son similares con todas las dosis terapéuticas recomendadas.

Distribución

En el intervalo de concentraciones que son terapéuticamente apropiadas, la unión de enalaprilato a proteínas plasmáticas humanas no supera el 60 %.

Metabolismo o Biotransformación

Salvo la conversión a enalaprilato, no existen pruebas de que exista un metabolismo importante de enalapril. La hidroclorotiazida no se metaboliza, pero se elimina con rapidez por vía renal.

Eliminación

La excreción de enalaprilato es principalmente renal. Los componentes principales en la orina son enalaprilato, que representa aproximadamente el 40 % de la dosis y enalapril intacto (aproximadamente el 20 %). La hidroclorotiazida no se metaboliza, pero se elimina con rapidez por vía urinaria. Al menos el 61 % de la dosis oral se elimina sin modificar al cabo de 24 horas.

Insuficiencia renal

La exposición de enalapril y enalaprilato en pacientes con insuficiencia renal está aumentada. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina 40-60 ml/min), el ABC de enalaprilato en el estado de equilibrio fue aproximadamente 2 veces superior al de pacientes con función renal normal después de la administración de 5 mg una vez al día. En la insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina \leq 30 ml/min), el ABC aumentó aproximadamente 8 veces. La semivida eficaz de enalaprilato después de múltiples dosis de maleato de enalapril se prolonga en esta etapa de la insuficiencia renal y el tiempo hasta el estado de equilibrio se retrasa (ver sección 4.2). Enalaprilato puede eliminarse de la circulación general por hemodiálisis. El aclaramiento en diálisis es de 62 ml/min.

Lactancia

Después de una dosis oral única de 20 mg en 5 mujeres después del parto, la concentración máxima media de enalapril en la leche fue de 1,7 $\mu\text{g/l}$ (intervalo de 0,54 a 5,9 $\mu\text{g/l}$), entre las 4 y las 6 horas después de la dosis. La concentración máxima media de enalaprilato fue de 1,7 $\mu\text{g/l}$ (intervalo de 1,2 a 2,3 $\mu\text{g/l}$); los picos se produjeron varias veces durante el periodo de 24 horas. Usando los datos de concentración máxima de leche, la ingesta máxima estimada de un lactante que se alimenta exclusivamente de leche materna sería de aproximadamente el 0,16 % de la dosis ajustada al peso materno.

Una mujer que ha estado tomando 10 mg al día de enalapril oral durante 11 meses presentó concentraciones máximas de enalapril en la leche de 2 $\mu\text{g/l}$ 4 horas después de la administración de la dosis y concentraciones máximas de enalaprilato de 0,75 $\mu\text{g/l}$ aproximadamente 9 horas después de la administración de la dosis. La cantidad total de enalapril y enalaprilato medidos en la leche durante el periodo de 24 horas fue de 1,44 $\mu\text{g/l}$ y 0,63 $\mu\text{g/l}$ de leche, respectivamente.

Las concentraciones de enalaprilato en leche fueron indetectables ($< 0,2 \mu\text{g/l}$) 4 horas después de una dosis única de 5 mg de enalapril en una madre y de 10 mg en dos madres; los niveles de enalapril no se determinaron.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Los estudios de toxicidad sobre el desarrollo sugieren que enalapril no tiene efectos sobre la fertilidad y la actividad reproductora en ratas y no es teratogénico. En un estudio en el que se trató a ratas hembras antes del apareamiento y durante la gestación, se produjo un aumento de la incidencia de muerte de las crías durante la lactancia. Se ha demostrado que el compuesto atraviesa la placenta y se elimina con la leche materna. Se ha demostrado que los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, como clase, son tóxicos para el feto (producen lesión y/o muerte del feto) cuando se administran durante el segundo o tercer trimestre.

Hidroclorotiazida atraviesa la placenta pero no la barrera hematoencefálica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

hidrogenocarbonato de sodio

lactosa monohidrato

almidón de maíz

almidón pregelatinizado

carmin índigo (E-132)

estearato magnésico.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster para presionar de aluminio con una lámina de PVC que contienen 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98, 100, o 300 comprimidos.

Blíster de aluminio unidosis que contienen 28 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Organon Salud, S.L.
Paseo de la Castellana, 77
28046 Madrid
España
Tel.: 915911279

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

61657

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26/octubre/2001

Fecha de la última renovación: 24/marzo/2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2022