

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Enalapril/Hidroclorotiazida ratiopharm 20 mg/12,5 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 20 mg de maleato de enalapril y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 122,16 mg de lactosa monohidrato.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimido redondo, blanco, plano, con ranura en una cara y borde biselado. De 8 mm de diámetro.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipertensión esencial.

La combinación de dosis fija en Enalapril/Hidroclorotiazida ratiopharm no es conveniente para la terapia inicial. Se intenta sustituir la combinación de 20 mg enalapril maleato y 12,5 mg hidroclorotiazida en los pacientes que han sido estabilizados con las sustancias activas individualmente administradas en las mismas proporciones por separado.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

La dosis de Enalapril/Hidroclorotiazida debe determinarse fundamentalmente por la respuesta a maleato de enalapril de la combinación.

Se recomienda el escalado individual para ambas sustancias activas.

La combinación a dosis fijas debe reemplazar la monoterapia con las sustancias activas individuales.

##### *Hipertensión esencial*

La dosis habitual es un comprimido al día.

Los comprimidos se pueden tomar independientemente de la ingesta de comida.

##### *Tratamiento diurético previo*

El tratamiento con el diurético debe suspenderse 2-3 días antes del comienzo del tratamiento con Enalapril/Hidroclorotiazida. Ver sección 4.4.

##### *Dosificación en insuficiencia renal*

Los diuréticos tiazídicos pueden no ser diuréticos adecuados en pacientes con insuficiencia renal y no son eficaces para valores de aclaramiento de creatinina de 30 ml/min o inferiores (es decir, insuficiencia renal moderada o grave). Ver sección 4.3.

La dosis de enalapril debe ser escalada en pacientes con insuficiencia renal en los que el aclaramiento de creatinina sea  $\geq 30$  ml/min antes de cambiar a Enalapril/ Hidroclorotiazida ratiopharm. En esta población,

se prefieren los diuréticos del asa a las tiazidas. La dosis de enalapril maleato e hidroclorotiazida se debe mantener tan baja como sea posible (ver sección 4.4). Durante el uso de Enalapril/Hidroclorotiazida ratiopharm se requiere la monitorización de la función renal.

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido su seguridad y eficacia en niños.

#### *Uso en pacientes de edad avanzada*

En ensayos clínicos se ha observado que la eficacia y tolerancia de maleato de enalapril e hidroclorotiazida administrados concomitantemente fueron similares en pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes. En caso de insuficiencia renal fisiológica, se recomienda una dosis inicial de medio comprimido una vez al día.

### **Forma de administración**

Uso Oral.

### **4.3. Contraindicaciones**

- hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.,
- insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $\leq 30$  ml/min),
- anuria,
- historial de edema angioneurótico ligado a un tratamiento previo con IECA,
- angioedema hereditario o idiopático,
- hipersensibilidad a los medicamentos derivados de las sulfonamidas,
- segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6),
- insuficiencia hepática grave.
- el uso concomitante de Enalapril/hidroclorotiazida con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (ver secciones 4.4 y 5.1).
- uso concomitante de sacubitril/valsartán. El tratamiento con enalapril no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán (ver las secciones 4.4 y 4.5).

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### ***Enalapril maleato- Hidroclorotiazida***

##### *Hipotensión y desequilibrio electrolítico*

Raramente se ha visto hipotensión sintomática en pacientes hipertensos sin complicaciones. En pacientes hipertensos que reciben Enalapril/Hidroclorotiazida ratiopharm, la hipotensión sintomática es más frecuente que se produzca si el paciente ha tenido depleción de volumen, por ejemplo, por tratamientos con diuréticos, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos (ver secciones 4.5. y 4.8). En estos pacientes debe realizarse la determinación regular de los niveles séricos de electrolitos a intervalos apropiados. Debe tenerse especial precaución en aquellos pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular en quienes, una disminución excesiva de la presión sanguínea podría producir un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular. Se ha observado hipotensión sintomática en pacientes hipertensos con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal asociada.

Si se produce hipotensión, el paciente debe ser colocado en posición decúbito supino y, si es necesario, administrarle una solución intravenosa de solución salina. Una respuesta hipotensora temporal no es una contraindicación para dosis posteriores, que pueden ser administradas sin dificultad una vez incrementada la presión sanguínea tras una expansión de volumen.

##### *Insuficiencia renal*

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

En algunos pacientes hipertensos con insuficiencia renal aparente no pre-existente se ha producido incrementos de la urea y creatinina en sangre cuando se ha administrado enalapril concomitantemente con un diurético (ver sección 4.4.). Si esto ocurre, el tratamiento con Enalapril/Hidroclorotiazida ratiopharm debe interrumpirse. En esta situación, debe considerarse la posibilidad de estenosis subyacente de la arteria renal (ver sección 4.4.).

Es deseable la monitorización de la función renal durante el tratamiento con Enalapril/Hidroclorotiazida ratiopharm.

#### *Hiperkalemia*

La combinación de enalapril y dosis bajas de diurético, no excluyen la posibilidad de que se produzca hiperkalemia (ver sección 4.4.).

#### *Litio*

Generalmente, no está recomendada la combinación de litio con enalapril y diuréticos (ver sección 4.5).

#### *Población pediátrica*

Hay una experiencia limitada en la eficacia y seguridad en niños hipertensos, especialmente para la combinación de enalapril e hidroclorotiazida.

#### ***Enalapril maleato***

##### *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.

##### *Estenosis de la aorta/ cardiomiopatía hipertrófica*

Al igual que con todos los vasodilatadores, los inhibidores de la ECA deben administrarse con precaución en pacientes con obstrucción de la válvula ventricular izquierda o del tracto de salida aórtico y evitarse en casos de shock cardiogénico y obstrucción hemodinámicamente significativa.

##### *Insuficiencia renal*

Se han dado casos de fallo renal en asociación con enalapril y especialmente han ocurrido en pacientes con fallo cardíaco grave o neuropatía subyacente, incluyendo estenosis arterial renal. Si se diagnostica directamente y se trata apropiadamente, el fallo renal es normalmente reversible en asociación con tratamiento con enalapril (ver secciones 4.2. y 4.4.).

##### *Hipertensión renovascular*

Existe un aumento del riesgo de hipotensión e insuficiencia renal cuando los pacientes con estenosis arterial renal bilateral o estenosis de la arteria en un solo riñón funcionando, son tratados con inhibidores de la ECA. Puede ocurrir pérdida de la función renal con sólo pequeños cambios en la creatinina sérica. En estos pacientes el tratamiento debe ser comenzado bajo estrecha supervisión médica a dosis bajas, titulación cuidadosa y monitorización de la función renal.

### *Trasplante de riñón*

No existe experiencia en relación a la administración de enalapril en pacientes con un trasplante de riñón reciente. Por esto, 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 notificado reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alto flujo (por ejemplo AN69®) y tratados concomitantemente con un inhibidor de la ECA. En estos pacientes se debe considerar el uso de un tipo de membrana de diálisis diferente o utilizar un agente antihipertensivo de distinta clase.

### *Fallo hepático*

Raras veces el uso de inhibidores de la ECA se ha asociado a un síndrome que empieza con ictericia colestática o hepatitis y progresa hasta una necrosis hepática fulminante y (a veces) la muerte. No se conoce el mecanismo de este síndrome. Los pacientes tratados con inhibidores de la ECA que desarrollan ictericia o una elevación marcada de los enzimas hepáticos deben discontinuar su tratamiento con el inhibidor de la ECA y recibir supervisión médica apropiada (ver sección 4.4.)

### *Neutropenia/ agranulocitosis*

En pacientes tratados con inhibidores de la ECA, se han dado casos de neutropenia/ agranulocitosis, trombocitopenia y anemia. En pacientes con una función renal normal y sin otros factores de complicación, raramente se produce neutropenia. Enalapril se debe administrar con extrema precaución en pacientes con enfermedad de colágeno vascular, pacientes tratados con inmunosupresores, alopurinol o procainamida, o una combinación de estos factores de complicación, especialmente si se da una disfunción renal preexistente. Algunos de estos pacientes desarrollan infecciones graves en las que unos pocos casos no responden a una terapia intensiva antibiótica. Si enalapril se utiliza en estos pacientes, se recomienda realizar monitorizaciones periódicas del recuento de glóbulos blancos y los pacientes deben ser advertidos de comunicar cualquier signo de infección.

### *Hiperkalemia/ potasio sérico*

Se han observado elevaciones de los niveles de potasio sérico en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo enalapril. Los inhibidores de la ECA pueden causar hiperpotasemia porque inhiben la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser significativo en pacientes con función renal normal. Los pacientes con riesgo de desarrollar hiperkalemia incluyen aquellos con insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad (< 70 años), diabetes mellitus, eventos intercurrentes en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica y el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (p.e., espironolactona, eplerenona, triamtereno, o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de sal que contienen potasio; o aquellos pacientes que usando otros medicamentos asociados con aumento del potasio sérico (p.e. heparina, trimetoprima o cotrimoxazol llamando también trimetoprima/sulfametoxazol y antagonistas de la aldosterona o bloqueadores del receptor de la angiotensina). El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, o sustitutos de la sal que contengan potasio particularmente en pacientes con insuficiencia renal puede dar lugar a un aumento significativo del potasio sérico. La hiperkalemia puede causar arritmias graves, y a veces fatales. Si el uso concomitante de enalapril y cualquiera de los agentes anteriormente mencionados se juzga necesario, se recomienda la monitorización regular del potasio sérico y de la función renal (ver secciones 4.4. y 4.5).

### *Hiperaldosteronismo primario*

No se recomienda el uso de Enalapril/Hidroclorotiazida ratiopharm en pacientes con hiperaldosteronismo primario puesto que no responden a medicamentos antihipertensivos actuando a través de la inhibición del sistema renina angiotensina.

### *Pacientes diabéticos*

En pacientes diabéticos tratados con agentes antidiabéticos orales o insulina, comenzando con un inhibidor de la ECA, el control de la glucemia debe ser estrechamente monitorizada durante el primer mes de tratamiento con el inhibidor de la ECA (ver sección 4.5).

### *Hipersensibilidad/angioedema*

En pacientes tratados con IECA, incluyendo enalapril, se ha observado edema angioneurótico de cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe. Esto puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. En tales circunstancias debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con enalapril/hidroclorotiazida y debe establecerse una monitorización adecuada para asegurarse de la completa resolución de los síntomas antes de dar de alta al paciente. Incluso en aquellos casos donde la inflamación se limita solo a la lengua, sin distress respiratorio, los pacientes pueden requerir observación prolongada ya que el tratamiento con antihistamínicos y corticoides puede no ser suficiente.

En raras ocasiones, se han observado casos fatales debido a angioedema asociado con edema de la laringe y edema de la lengua. Los pacientes en los que la lengua, glotis o laringe esté afectada, es común experimentar obstrucción aérea, especialmente en aquellos con historia de cirugía aérea. Cuando existe afectación de la lengua, glotis o laringe, capaz de producir obstrucción de las vías respiratorias, debe administrarse inmediatamente un tratamiento adecuado que debe incluir la administración subcutánea de una solución de epinefrina 1:1000 (0,3 ml a 0,5 ml) y/o medidas para asegurar una vía aérea permeable.

Se han reportado casos de mayor incidencia de angioedema en pacientes de raza negra tratados con inhibidores de la ECA que en pacientes de raza blanca. Sin embargo, parece que los pacientes negros tienen un riesgo de angioedema incrementado.

En pacientes con historia de angioedema no relacionado con IECA, el riesgo de angioedema puede aumentarse mientras reciben un inhibidor de la ECA (ver sección 4.3).

El uso concomitante de inhibidores de la ECA 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 enalapril. El tratamiento con enalapril 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 inhibidores de la ECA con racecadotril, inhibidores mTOR (p.ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (p.ej., hinchazón de las vías respiratorias o la lengua, con o sin insuficiencia respiratorio) (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 inhibidor de la ECA.

### *Reacciones anafilactoides durante la desensibilización a himenópteros*

Raramente, pacientes en tratamiento con inhibidores de la ECA durante la desensibilización con veneno de insecto, han experimentado reacciones anafilactoides que han puesto su vida en peligro. Estas reacciones se evitaron suspendiendo temporalmente el tratamiento inhibidor de la ECA antes de cada dosis de desensibilización.

### *Reacciones anafilactoides durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL)*

Pacientes que reciben un IECA durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano, raramente desarrollaron reacciones anafilácticas que pusieron en peligro su vida. Estas reacciones se evitaron suspendiendo temporalmente el tratamiento inhibidor de la ECA antes de cada dosis de desensibilización.

### *Tos*

Se ha notificado tos con el uso de IECA. Característicamente, la tos es no productiva, persistente y se resuelve con la suspensión del tratamiento. La tos inducida por los IECA debe considerarse como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

### *Cirugía/Anestesia*

En pacientes que van a ser sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión, enalaprilato bloquea la formación de angiotensina II y por tanto reduce la capacidad de estos pacientes de compensar la hipotensión a través del sistema renina-angiotensina. La hipotensión aparecida debida a ese mecanismo, puede corregirse por expansión de volumen (ver sección 4.5).

### *Embarazo*

No se debe iniciar ningún tratamiento con inhibidores de la ECA durante el embarazo. Excepto que se considere esencial continuar el tratamiento con inhibidores de la ECA, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga establecido un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

#### *Diferencias étnicas*

Al igual que con otros inhibidores de la ECA, enalapril es aparentemente menos efectivo en la disminución de la presión arterial de la población de raza negra en comparación con la población blanca, posiblemente debido a una prevalencia mayor de los niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra.

#### ***Hidroclorotiazida***

##### *Deterioro de la función renal*

Las tiazidas pueden no ser apropiadas en pacientes con insuficiencia renal y son ineficaces en pacientes con aclaramiento de creatinina con valores de 30 ml/min o menores (es decir, insuficiencia moderada o grave) (ver sección 4.2, sección 4.3. y sección 4.4, enalapril/hidroclorotiazida, deterioro de la función renal; enalapril, insuficiencia de la función renal)

En pacientes con enfermedad renal, las tiazidas pueden dar lugar a azoemia. Los efectos acumulativos de la sustancia activa se pueden desarrollar en pacientes con insuficiencia renal. Si se desarrolla una disfunción renal progresiva, caracterizada por la elevación del nitrógeno no proteínico, es necesaria una cuidadosa reevaluación del tratamiento, considerando la interrupción del tratamiento diurético (ver sección 4.3).

##### *Enfermedad hepática*

Las tiazidas se deben administrar con precaución en pacientes con la función hepática disminuida o enfermedad hepática progresiva, puesto que mínimas alteraciones en los balances de fluidos y electrolitos pueden dar lugar a un coma hepático (ver secciones 4.3 y 4.4.).

##### *Efectos metabólicos y Endocrinos*

El tratamiento con tiazidas puede afectar la tolerancia a la glucosa. Puede que se necesiten ajustes de dosis de los medicamentos antidiabéticos, incluyendo insulina (ver sección 4.4. enalapril, pacientes diabéticos). La diabetes mellitus latente puede manifestarse durante el tratamiento con tiazidas (ver sección 4.5).

Aumentos de los niveles de colesterol y triglicéridos pueden ser asociados con el tratamiento diurético con tiazidas. Sin embargo, se ha notificado ningún o mínimo efecto, a dosis de 12,5 mg de hidroclorotiazida. Además, en un estudio clínico con 6 mg de hidroclorotiazida, se han notificado de efectos no significativos clínicamente sobre la glucosa, el colesterol, triglicéridos, sodio, magnesio o potasio.

El tratamiento con tiazidas puede precipitar hiperuricemia y/o gota en algunos pacientes. Este efecto sobre la hiperuricemia parece estar relacionada con la dosis, y no es clínicamente significativa a dosis de 6 mg de hidroclorotiazida. Además, el enalapril puede aumentar el ácido úrico urinario y además atenuar el efecto hiperuricémico de la hidroclorotiazida.

Se deben hacer controles periódicos de los electrolitos séricos como en cualquier paciente que recibe tratamiento diurético.

Las tiazidas (incluyendo hidroclorotiazida) pueden causar desequilibrio de fluidos o electrolitos (hipokalemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Las señales de peligro de desequilibrio de fluidos o electrolitos son xerostomía, sed, debilidad, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y molestias gastrointestinales como náuseas y vómitos.

Aunque la hipokalemia se puede desarrollar durante el tratamiento con diuréticos tiazídicos, el tratamiento combinado con enalapril puede reducir la hipokalemia inducida por diuréticos. El riesgo de hipokalemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, pacientes que experimentan una diuresis enérgica, pacientes con



una ingesta de electrolitos inadecuada y en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides o ACTH (ver sección 4.5).

Se puede producir hiponatremia en pacientes edematosos cuando hace calor. El déficit de cloruro es generalmente leve y normalmente no requiere tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y causar una elevación intermitente y leve de calcio sérico en ausencia de desórdenes conocidos del metabolismo del calcio. Una marcada hipercalcemia puede ser evidencia de un hiperparatiroidismo latente. Antes de analizar la función paratiroidea se debe interrumpir el tratamiento con tiazidas.

Las tiazidas han demostrado aumentar la excreción urinaria de magnesio, que puede dar lugar a hipomagnesemia.

#### *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 también sección 4.8).

#### *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 y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen un inicio agudo de pérdida de agudeza visual o dolor ocular y generalmente ocurren a las horas o semanas del inicio del tratamiento. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión permanente. El tratamiento primario consiste en interrumpir la administración del medicamento tan rápido como sea posible. Si no se consigue controlar la presión intraocular se pueden considerar otros tratamientos médicos o quirúrgicos. Entre los factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma agudo de ángulo cerrado se pueden incluir antecedentes de alergia a las sulfonamidas o penicilina.

#### *Test antidopaje*

Este medicamento contiene hidroclorotiazida por lo que puede dar un resultado analítico positivo en las pruebas antidopaje.

#### *Hipersensibilidad*

En pacientes recibiendo tiazidas, se pueden producir reacciones de sensibilidad en pacientes con o sin historia de alergia o asma bronquial. Se ha notificado de la posibilidad de exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico con el uso de tiazidas.

#### *Excipientes: lactosa y sodio*

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.

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

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### ***Enalapril/Hidroclorotiazida***

### *Otros agentes antihipertensivos*

El uso concomitante de estos medicamentos puede aumentar el efecto hipotensor de enalapril e hidroclorotiazida. El uso concomitante con nitroglicerina y otros nitratos, u otros vasodilatadores, puede reducir aún más la presión sanguínea.

### *Litio*

Se han notificado aumentos reversibles de la concentración y de la toxicidad de litio en suero durante la administración concomitante con inhibidores de la ECA. El uso concomitante de tiazidas con inhibidores de la ECA puede incrementar los niveles de litio y aumentar el riesgo de la toxicidad del mismo.

No está recomendada la co-administración de litio y enalapril/hidroclorotiazida, pero si esta combinación resulta esencial, se recomienda monitorización de litio sérico durante el uso (ver sección 4.4).

### *Antiinflamatorios no Esteroideos (AINEs)*

La administración crónica de AINEs puede reducir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA o puede disminuir el efecto diurético, natriurético y antihipertensivo de los diuréticos.

Los AINEs (incluyendo los inhibidores de la COX-2) y los inhibidores del receptor de angiotensina II o los inhibidores de la ECA ejercen un efecto aditivo en el aumento del potasio sérico, y puede resultar en un deterioro de la función renal. Estos efectos son normalmente reversibles. Raramente, puede producirse insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con función renal comprometida (tales como ancianos o pacientes con depleción de volumen, incluyendo aquellos con tratamiento diurético). Los pacientes deben ser adecuadamente hidratados y se debe considerar la monitorización de la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante, y a partir de entonces, periódicamente.

### *Medios de contraste yodados*

Hay un aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda especialmente con las altas dosis de los medios de contraste yodados.

## **Enalapril**

### *Bloqueo dual del sistema Renina-angiotensina- aldosterona*

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SSRAA) 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).

### *Diuréticos ahorradores de potasio, Suplementos de Potasio o Sustitutos de la sal que contienen Potasio*

Los inhibidores de la ECA disminuyen la pérdida de potasio inducida por los diuréticos. Aunque el potasio sérico en general permanece dentro de los límites normales, se puede producir hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con enalapril. Los diuréticos ahorradores de potasio (p.e espironolactona, triamtereno o amilorida), los suplementos de potasio o los sustitutos de sal que contienen potasio pueden aumentar significativamente el potasio sérico. Además, se debe tener cuidado cuando enalapril se administra de forma conjunta con otros medicamentos que aumentan el potasio sérico, como trimetoprima y 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 enalapril con los medicamentos mencionados anteriormente. Si el uso concomitante está indicado, éstos se deben utilizar con precaución mientras se monitoriza con frecuencia el potasio sérico (ver sección 4.4).

### *Diuréticos (tiazidas o diuréticos del asa)*

El tratamiento con diuréticos a dosis altas puede dar lugar a la disminución del volumen y a un riesgo de hipotensión al iniciar el tratamiento con enalapril (ver secciones 4.2 y 4.4). El efecto hipotensor se puede reducir con la interrupción del diurético o aumentando el volumen o la ingesta de sal.



### *Antidepresivos tricíclicos/Antipsicóticos/Anestésicos*

El uso concomitante de ciertos medicamentos anestésicos, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con inhibidores de la ECA puede dar lugar a una mayor reducción de la presión arterial (ver sección 4.4).

### *Simpaticomiméticos*

Los simpaticomiméticos pueden reducir el efecto de los inhibidores de la ECA.

### *Antidiabéticos*

Estudios epidemiológicos han sugerido que la administración concomitante de inhibidores de la ECA y medicamentos antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglucémicos orales) pueden causar un aumento del efecto reductor de la glucosa en sangre con riesgo de hipoglucemia. Este fenómeno parece producirse con más probabilidad durante las primeras semanas del tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.8).

### *Ciclosporina*

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

### *Heparina*

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

### *Alcohol*

El alcohol aumenta el efecto hipotensor de los inhibidores de la ECA.

### *Ácido acetilsalicílico, trombolíticos y beta-bloqueantes*

Enalapril se puede administrar con seguridad conjuntamente con ácido acetilsalicílico (a dosis cardiológicas), trombolíticos o beta-bloqueantes.

### *Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema*

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

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (p.ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

### *Oro*

En raras ocasiones se han comunicado reacciones nitroides (cuyos síntomas incluyen enrojecimiento facial, náusea, vómitos e hipotensión) en pacientes en tratamiento con oro inyectable (aurotiomalato de sodio) y el uso concomitante de inhibidores de la ECA incluyendo enalapril.

### *Hidroclorotiazida*

#### *Relajantes no-polarizantes de la musculatura esquelética*

Las tiazidas puede reforzar el efecto de la tubocurarina.

#### *Alcohol, Barbitúricos y analgésicos narcóticos*

Se puede potenciar la hipotensión ortostática.

#### *Medicamentos antidiabéticos (Agentes orales e Insulina)*

Puede ser necesario ajustar la dosis (ver secciones 4.4 y 4.8)

#### *Colestiramina y resinas de colestipol*

La absorción de hidroclorotiazida puede verse reducida con la presencia de resinas de intercambio aniónico. Dosis únicas de colestiramina o resinas de colestipol se unen a hidroclorotiazida y reducen su

absorción en el tracto gastrointestinal hasta un 85 % y un 43 %, respectivamente. Las sulfonamidas diuréticas se deben tomar al menos una hora antes o de 4 a 6 horas después de estos medicamentos.

*Medicamentos que aumentan el intervalo QT (p.e., quinidina, procainamida, amiodarona, sotalol)*

Aumento del riesgo de torsade de pointes.

*Sales de calcio y vitamina D*

Cuando se administra concomitantemente con diuréticos tiazídicos puede producirse un aumento de los niveles de calcio sérico debido a una disminución en la excreción.

*Glucósidos digitálicos*

La hipokalemia puede sensibilizar o exagerar la respuesta del corazón a los efectos tóxicos de los digitálicos (por ejemplo, irritabilidad ventricular aumentada).

*Corticosteroides, ACTH*

Depleción electrolítica aumentada, particularmente hipokalemia.

*Diuréticos kaliuréticos (p.e., furosemida), Carbenoxolona, o abuso de laxantes*

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

*Aminas presoras (p.e. noradrenalina, epinefrina)*

Puede disminuir el efecto presor de las aminas.

*Citostáticos (p.e. ciclofosfamida, fluorouracilo, metotrexato)*

Hidroclorotiazida reduce la excreción renal de estas sustancias citotóxicas y potencia su efecto mielosupresor.

*Inhibidores de la prostaglandina sintetasa*

En algunos pacientes la administración de un inhibidor del prostaglandina sintetasa puede reducir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos del diurético.

*Inmunosupresores, corticoides sistémicos, procainamida*

Disminución del recuento de leucocitos en sangre, leucopenia.

*Medicamentos antigotosos (p.e. alopurinol, benzbromarona)*

La medicación para la gota puede necesitar un aumento de su dosis ya que hidroclorotiazida tiende a aumentar los niveles de ácido úrico.

*Química clínica*

Hidroclorotiazida puede provocar interferencias en el diagnóstico de la prueba de bentiromida. Las tiazidas pueden disminuir los niveles séricos de PBI (Protein Bound Iodine, yodo unido a proteínas) sin signos de trastorno de tiroides.

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### ***Embarazo***

*Inhibidores de la ECA*

No se recomienda el uso de 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 de embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. A menos que se considere esencial continuar el tratamiento con inhibidores de la ECA, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento

antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperkalemia) (ver sección 5.3). Si se produce una exposición a inhibidores de la ECA a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo. Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con inhibidores de la ECA deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### *Hidroclorotiazida*

Existe una experiencia limitada durante el embarazo con hidroclorotiazida, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes. Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. En base al mecanismo farmacológico de acción de la hidroclorotiazida su uso durante el segundo y tercer trimestre del embarazo puede comprometer la perfusión feto-placentaria y puede causar efectos neonatales y natales como ictericia, alteraciones del balance electrolítico y trombocitopenia.

Hidroclorotiazida no debe ser utilizada durante el edema gestacional, hipertensión gestacional o preeclampsia debido al riesgo de disminución del volumen plasmático y de hipoperfusión placentaria, sin efecto beneficioso en el curso de la enfermedad.

Hidroclorotiazida no debe utilizarse durante la hipertensión esencial en mujeres embarazadas salvo situaciones excepciones donde no es posible otro tratamiento.

### **Lactancia**

#### *Enalapril*

Los limitados datos farmacocinéticos demuestran concentraciones muy bajas en leche materna (ver sección 5.2).

Aunque estas concentraciones parecen ser clínicamente irrelevantes, el uso de enalapril/hidroclorotiazida en la lactancia no está recomendada en recién nacidos prematuros y durante las primeras semanas después del parto, debido al riesgo hipotético de efectos cardiovasculares y renales y debido a que no hay suficiente experiencia clínica. En el caso de un niño mayor, el uso de enalapril /hidroclorotiazida en una madre lactante puede ser considerado si este tratamiento es necesario para la madre y en el niño se observa la aparición de cualquier efecto adverso.

#### *Hidroclorotiazida*

Hidroclorotiazida se excreta en leche materna en pequeñas cantidades.

Las tiazidas en altas dosis provocando diuresis intensa pueden inhibir la producción de leche. No está recomendado el uso de enalapril /hidroclorotiazida durante la lactancia. Si se utiliza enalapril /hidroclorotiazida durante la lactancia, las dosis deben mantenerse tan bajas como sea posible.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Cuando se conducen vehículos o se utilizan máquinas, se debe tener en cuenta de que ocasionalmente se puede producir vértigo o fatiga. (Ver sección 4.8).

### **4.8. Reacciones adversas**

Las reacciones adversas más frecuentes fueron vértigo y fatiga. Éstos eran generalmente leves y no dieron lugar a la interrupción del tratamiento.

Los efectos adversos comunicados con enalapril/hidroclorotiazida, enalapril sólo o hidroclorotiazida sola durante los estudios clínicos o después de la comercialización incluyen:

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo a la convención MEdRA sobre frecuencia y categoría. Las frecuencias y categorías son definidas siguiendo la siguiente convención:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones						sialadenitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)						Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			anemia (incluyendo anemia aplásica y hemolítica)	neutropenia, disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, trombocitopenia, agranulocitosis, depresión de la médula ósea, leucopenia, pancitopenia, linfodenoapatía, enfermedades autoinmunes		
Trastornos del sistema inmunológico						reacciones anafilácticas
Trastornos endocrinos						síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SSIHAD)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		hipokalemia, 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)	glucosuria
Trastornos del sistema nervioso y trastornos psiquiátricos		dolor de cabeza, depresión, síncope, alteración del gusto	confusión, somnolencia, insomnio, nerviosismo, parestesia, vértigo, disminución de la libido	alteraciones del sueño, trastornos del sueño, paresis (debido a la hipokalemia)		inquietud, sensación de mareo

Trastornos oculares	visión borrosa					xantopsia, miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado, derrame coroideo
Trastornos del oído y del laberinto			tinnitus			
Trastornos cardiacos y vasculares	mareos	hipotensión, hipotensión ortostática, alteraciones del ritmo, angina de pecho, taquicardia	sofocos, palpitaciones, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, posiblemente secundario a la hipotensión excesiva en pacientes con riesgo (ver sección 4.4)	síndrome de Raynaud		angiitis necrotizante (vasculitis, vasculitis cutánea)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	tos	disnea	rinorrea, dolor de garganta y ronquera, broncoespasmo/asma	infiltrados pulmonares, distress respiratorio (incluyendo neumonitis y edema pulmonar) rinitis, alveolitis alérgica/ pulmonía eosinofílica		
Trastornos gastrointestinales	nausea	diarrea, dolor abdominal, disgeusia.	íleo, pancreatitis, vómitos, dispepsia, estreñimiento, anorexia, irritaciones gástricas, xerostomía, úlcera péptica, flatulencia	estomatitis/ulceraciones aftosas, glositis	angioedema intestinal	
Trastornos hepatobiliares				insuficiencia hepática, necrosis hepática (puede ser fatal), hepatitis – o hepatocelular o colestática-, ictericia,		

				colecistitis (en particular en pacientes con colelitiasis preexistente)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		exantema, hipersensibilidad/edema angioneurótico: se han dado casos de 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, necrosis epidérmica tóxica, pénfigo, eritroderma Se ha comunicado un síntoma complejo que puede incluir alguno o todos los siguientes: fiebre, serositis, vasculitis, mialgia/miositis, artralgia/artritis, ANA positivo, ESR elevado, eosinofilia, y leucocitosis. Se puede presentar exantema, fotosensibilidad u otros síntomas dermatológicos		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		calambres musculares	artralgia			
Trastornos renales y urinarios			disfunción renal, insuficiencia renal, proteinuria	oliguria, nefritis intersticial.		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			impotencia	ginecomastia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administra-	astenia	fatiga	malestar, fiebre			



ción						
Exploraciones complementarias		hiperkalemia, aumento de creatinina en suero	aumento del contenido de urea en sangre, hiponatremia	aumento de enzimas hepáticos, elevación de la bilirrubina en suero		

#### 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 HCTS y CPNM (ver también las secciones 4.45 y 5.1).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas de medicamentos 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](https://www.notificaram.es)

### 4.9. Sobredosis

No se dispone de información específica en cuanto al tratamiento de la sobredosis con Enalapril/Hidroclorotiazida ratiopharm. El tratamiento es sintomático y de soporte. Se debe suspender el tratamiento con Enalapril/Hidroclorotiazida ratiopharm y el observar estrechamente al paciente. Las medidas sugeridas incluyen inducción del vómito, administración de carbón activado, y la administración de un laxante si la ingestión es reciente, y la corrección de la deshidratación, desequilibrio electrolítico y la hipotensión por los procedimientos establecidos.

#### Enalapril maleato

El síntoma más visible de la sobredosis comunicada hasta el momento es hipotensión marcada, comenzando unas 6 horas después de la ingestión de los comprimidos, concomitante con el bloqueo del sistema renina-angiotensina y estupor.

Los síntomas asociados con una sobredosis de inhibidores de la ECA puede incluir shock circulatorio, desequilibrio electrolítico, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareos, ansiedad y tos. Después de la ingesta de 300 y 440 mg de enalapril maleato, respectivamente, las concentraciones séricas de enalapril observadas eran 100 y 200 veces más elevadas que las observadas después de dosis terapéuticas.

El tratamiento recomendado de la sobredosificación es la infusión intravenosa de solución salina normal. Si se produce hipotensión, el paciente debe ser colocado en posición de shock. Si está disponible, también se puede considerar el tratamiento con una infusión de angiotensina II y/o de catecolaminas por vía intravenosa. Si la ingestión es reciente, se tomarán medidas encaminadas a eliminar el enalapril (por ejemplo, emesis, lavado gástrico, administración de absorbentes y sulfato de sodio). Puede extraerse el enalaprilato de la circulación general por hemodiálisis (ver sección 4.4). La terapia con marcapasos está indicada para bradicardia resistente al tratamiento. Se deben monitorizar continuamente los signos vitales, los electrolitos séricos y las concentraciones de creatinina.

#### Hidroclorotiazida

Los signos y síntomas más comunes observados son los causados por la pérdida de electrólitos (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) y deshidratación a consecuencia de una diuresis excesiva. Si se ha administrado también digitalis, la hipopotasemia puede acentuar las arritmias cardíacas.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Combinación de inhibidores de la ECA.  
Código ATC: C09BA02

Enalapril/Hidroclorotiazida ratiopharm es una combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (enalapril) y un diurético (hidroclorotiazida).

#### Mecanismo de acción

La Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) es una peptidil-dipeptidasa que cataliza la conversión de angiotensina I en el vasopresor angiotensina II. Después de la absorción, enalapril se hidroliza en enalaprilato que inhibe la ECA. Como resultado de la inhibición de la ECA, los niveles plasmáticos de angiotensina II caen y esto da lugar a un aumento de la actividad de la renina en plasma (por la inhibición de la retroalimentación negativa de la liberación de renina) y a una disminución de la secreción de aldosterona.

La ECA es idéntica a la kininasa II. Éste es el motivo por el que enalapril puede también bloquear la degradación de bradiquinina, un péptido vasodepresor de gran potencia. El papel de éste en el efecto terapéutico de enalapril, sin embargo, todavía necesita clarificarse. Aunque al parecer, es que enalapril disminuye la presión sanguínea sobre todo por el mecanismo de inhibir el sistema renina-angiotensina-aldosterona, que desempeña un papel importante en la regulación de la presión sanguínea, también se da el caso que enalapril puede disminuir la presión sanguínea en pacientes hipertensos con bajos niveles de renina.

Hidroclorotiazida es un agente fluidificante y que disminuye la presión sanguínea aumentando la actividad de la renina plasmática. Los efectos de la disminución de la presión sanguínea de las dos sustancias activas son aditivos y duran generalmente 24 horas. El porcentaje de pacientes hipertensos que tiene una reacción satisfactoria a Enalapril/Hidroclorotiazida ratiopharm, es mayor que el porcentaje de la reacción satisfactoria a cada una de las sustancias activas por separado.

En Enalapril/Hidroclorotiazida ratiopharm es enalapril el que generalmente reduce la pérdida de potasio asociada a hidroclorotiazida.

#### Eficacia clínica y seguridad

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) and 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, comparado 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 aliskiren 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 aliskirén que en el grupo 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 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 ( $\geq 50.000$  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 ( $\sim 25.000$  mg) y una OR de 7,7 (5,7 – 10,5) con la dosis acumulada más alta ( $\sim 100.000$  mg) (ver también sección 4.4).

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### *Enalapril*

#### *Absorción*

Enalapril maleato se absorbe rápidamente alcanzando los niveles séricos máximos dentro de la hora después de su administración oral. Considerando las cantidades recuperadas en orina, la absorción de enalapril oral es del 60-70%.

La absorción de enalapril no se ve influida por la presencia de alimento en el tracto gastrointestinal.

Después de la absorción, enalapril se hidroliza rápidamente y gran parte se hidroliza en enalaprilato, un inhibidor potente de la ECA. Las concentraciones máximas en suero de enalaprilato se alcanzan en el plazo de tres a cuatro horas después de una dosis oral de enalapril. El grado de absorción y de hidrólisis de enalapril es igual para varias dosis dentro del rango terapéutico de dosificación recomendada.

#### *Eliminación*

Enalapril se excreta sobre todo a través de los riñones. Los componentes principales en orina son enalaprilato- cerca del 40% de la dosis - y enalapril intacto. No hay datos de otras conversiones metabólicas importantes de enalapril con excepción de la conversión a enalaprilato. El perfil de concentración en suero de enalaprilato muestra una fase terminal prolongada que parece estar asociada a la unión a la ECA. En individuos con la función renal normal, las concentraciones séricas estacionarias de enalaprilato se alcanzaron el cuarto día tras una administración diaria de enalapril. Después de dosis múltiples de enalapril, la semivida eficaz (después de la acumulación) es de 11 horas.

#### *Poblaciones especiales*

La hidrólisis de enalapril en su metabolito activo se puede retrasar en pacientes cirróticos. La exposición de enalapril y enalaprilato se aumenta de pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con un aclaramiento de creatinina 40-60 ml/min, la AUC en estado estacionario de enalaprilato fue aproximadamente dos veces mayor que en pacientes con la función renal normal después de la administración de 5 mg una vez al día. En insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $\leq 30$  ml/min), la AUC se aumentó aproximadamente ocho veces más, y la semivida eficaz de enalaprilato tras dosis múltiples se prolongó. Enalaprilato se puede eliminar de la circulación general por hemodiálisis.

#### *Lactancia*

Después de una única dosis oral de 20 mg administrados a cinco mujeres después del parto, el nivel pico promedio en leche de enalapril fue de 1,7 µg/l (rango 0,54 a 5,9 µg/l) entre las 4 y las 6 horas después de la dosis.

El nivel pico promedio de enalaprilato fue 1,7 µg/l (rango 1,2 a 2,3µg/l); los picos ocurrieron a distintos tiempos durante un periodo de 24 horas. Usando los datos de niveles pico en leche, el máximo estimado en un niño en periodo de lactancia exclusivamente sería del 0,16% de la materna ajustada por peso. Una mujer que había estado tomando una dosis oral de 10 mg de enalapril durante 11 meses, tuvo un nivel pico de enalapril de 2 µg/L a las 4 horas después de una dosis y un nivel pico de enalaprilato de 0,75 µg/l a las 9 horas después de la dosis. La cantidad total de enalapril y enalaprilato medidos en leche durante el periodo de 24 horas fue 1,44 µg/l y 0,63 µg/l en leche respectivamente. Los niveles en leche de enalaprilato fueron indetectables (< 0,2 µg/l) 4 horas después de una dosis única de 5 mg de enalapril en una mujer en periodo de lactancia y de 10 mg en otras dos mujeres en periodo de lactancia; no se determinaron niveles de enalapril en leche materna.

### ***Hidroclorotiazida***

#### *Absorción*

La biodisponibilidad de hidroclorotiazida es del 60-80%. La ingesta simultánea de comida aumenta ligeramente la absorción (cerca del 15%).

#### *Distribución*

Hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria, pero no la barrera hematoencefálica.

#### *Biotransformación/eliminación*

La semivida plasmática varía entre 5,6 y 14,8 horas. Hidroclorotiazida no se metaboliza, sino que se excreta rápidamente a través de los riñones. Al menos el 61% de la dosis oral se excreta inalterada en el plazo de 24 horas.

#### *Poblaciones especiales*

La semivida se prolonga en pacientes con la función renal deteriorada.

### ***Enalapril/Hidroclorotiazida***

#### *Absorción*

La coadministración de enalapril maleato y de hidroclorotiazida en varias dosis tiene poco o ningún efecto en la biodisponibilidad de estas dos sustancias. El comprimido de la combinación es biológicamente equivalente a la coadministración de las dos sustancias por separado.

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos preclínicos no revelan ningún peligro especial para los seres humanos basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Estudios de toxicidad reproductiva en ratas sugieren que enalapril no tiene efectos sobre la fertilidad y la capacidad reproductiva, y no es teratogénico. En un estudio en el que las ratas hembras recibieron dosis previamente, antes del apareamiento para la gestación, se produjo una incidencia creciente de las muertes de las ratas recién nacidas durante la lactancia. El compuesto se ha demostrado que atraviesa la placenta y se secreta en leche. Los inhibidores de la ECA como una clase, han demostrado la inducción de efectos adversos al final del desarrollo fetal, dando lugar a muerte fetal y defectos congénitos, afectando particularmente al cráneo. También se ha informado de fetotoxicidad, retraso intrauterino del crecimiento y conducto arterioso patente. Se piensa que estas anomalías en el desarrollo se deben, en parte a una acción directa de los inhibidores de la ECA en el sistema renina-angiotensina fetal, y en parte a la isquemia resultante de la hipotensión materna y la disminución del flujo sanguíneo feto-placentario y la entrega de oxígeno/nutrientes al feto.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Lactosa monohidrato  
almidón de maíz  
almidón pregelatinizado de maíz  
carbonato sódico hidrogenado  
talco  
estearato de magnesio

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Envases blister AL/OPA/AL/PVC  
Formatos: 14, 20, 28,28 x 1, 30, 30 x 1, 56, 60, 98,98 x 1, 100, 100 x 1 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Este medicamento no requiere condiciones especiales.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

ratiopharm España, S.A.  
C/ Anabel Segura 11, Edificio Albatros B 1ª planta  
28108 Alcobendas, Madrid (España)

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Nº de Registro: 64.054

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

Fecha de la autorización: 11.07.2001  
Fecha de la revalidación: 27.11.2005

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

06/2020