

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Enalapril/Hidroclorotiazida TecniGen 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(s) con efecto conocido

Cada comprimido contiene 56,2 mg de lactosa (monohidrato)

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos blancos, redondos y biconvexos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipertensión arterial esencial.

Enalapril/Hidroclorotiazida está indicado en el tratamiento de la hipertensión en aquellos pacientes no controlados adecuadamente con enalapril o un diurético por separado. Enalapril/Hidroclorotiazida no es adecuado para el tratamiento inicial de la hipertensión.

4.2. Posología y forma de administración

Posología:

Hipertensión:

La dosis habitual es de 1 comprimido, administrado una vez al día.

Si es necesario, puede aumentarse la dosis a 2 comprimidos, administrados una vez al día.

Tratamiento diurético previo:

Puede aparecer hipotensión sintomática tras la administración de la dosis inicial de

Enalapril/Hidroclorotiazida, siendo esto más posible en pacientes con depleción de volumen o de sal como resultado de un tratamiento diurético previo. El tratamiento diurético debe suspenderse de 2 a 3 días antes del comienzo del tratamiento con Enalapril/Hidroclorotiazida.

Posología en insuficiencia renal:

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

En pacientes con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min y < 80 ml/min, Enalapril/Hidroclorotiazida deberá utilizarse únicamente tras el ajuste de las dosis de cada componente individual.

La dosis inicial recomendada de maleato de enalapril cuando se usa de forma individual en insuficiencia renal leve es de 5 a 10 mg.

Pacientes de edad avanzada:

En estudios clínicos se ha observado que la eficacia y tolerancia del maleato de enalapril e hidroclorotiazida, administrados concomitantemente, fueron similares en los pacientes hipertensos de edad avanzada y en los más jóvenes. La dosis debe ajustarse de acuerdo a la función renal del paciente de edad avanzada (ver sección 4.4)

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Enalapril/Hidroclorotiazida en niños.

Forma de administración:

Vía oral.

4.3. Contraindicaciones

Enalapril/Hidroclorotiazida está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad conocida a los principios activos o a cualquiera de este medicamento incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia renal grave (valores de aclaramiento de creatinina < 30 ml/min o inferiores).
- Anuria
- Historia de edema angioneurótico asociado a tratamiento previo de un inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina.
- Angioedema idiopático o hereditario.
- Hipersensibilidad a fármacos derivados de las sulfonamidas
- Segundo y tercer trimestre de embarazo (Ver secciones 4.4. y 4.6.).
- Insuficiencia hepática grave.
- El uso concomitante de Enalapril/Hidroclorotiazida TecniGen 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/valsartan. El tratamiento con enalapril/hidroclorotiazida no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartan (ver las secciones 4.4 y 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Enalapril-Hidroclorotiazida:

Hipotensión y Desequilibrio Fluido-Electrolítico:

Raramente se observa hipotensión en pacientes hipertensos no complicados. La hipotensión sintomática es más probable que ocurra en pacientes hipertensos que reciben Enalapril/Hidroclorotiazida con depleción de volumen, por ejemplo, que estén en tratamiento con diuréticos, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos (ver secciones 4.5 y 4.8). En estos pacientes se debe medir los electrolitos séricos a intervalos adecuados. Se debe prestar particular consideración al administrar el tratamiento a pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular debido a que una disminución excesiva de la presión arterial podría producir un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. En pacientes hipertensos con insuficiencia cardiaca, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión sintomática.

Si aparece hipotensión, se debe colocar al paciente en decúbito supino y, si es necesario, administrarle una infusión intravenosa de suero salino normal. Esta respuesta hipotensora transitoria no es una contraindicación para la administración de una nueva dosis, que pueden administrarse sin problemas una vez que la presión sanguínea ha aumentado después de la expansión de volumen.

Insuficiencia renal:

Enalapril/Hidroclorotiazida no debe usarse en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina menor de 80 ml/min y mayor de 30 ml/min) hasta ajustar por adelantado la dosis necesaria de enalapril de acuerdo con las necesidades individuales (ver sección 4.2)

Algunos pacientes con hipertensión y sin enfermedad renal previa aparente han presentado habitualmente pequeñas elevaciones temporales de la urea en sangre y de la creatinina sérica cuando se les ha administrado enalapril concomitantemente con un diurético (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo, Maleato de enalapril, Insuficiencia renal; Hidroclorotiazida, Insuficiencia renal en la sección 4.4). Si esto ocurre, el tratamiento con Enalapril/Hidroclorotiazida debe suspenderse. Esta situación podría suponer la posibilidad de una estenosis arterial renal subyacente (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo, Maleato de enalapril, Insuficiencia renal; Hidroclorotiazida, Insuficiencia renal 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 con un diurético a dosis bajas no puede excluir el desarrollo de hiperpotasemia (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo, Maleato de enalapril, Hiperpotasemia en la sección 4.4)

Litio:

Generalmente no se recomienda la combinación de litio con enalapril y fármacos antidiuréticos (Ver sección 4.5).

Maleato de Enalapril:

Estenosis de válvula aórtica / cardiomiopatía hipertrófica:

Tal como ocurre con todos los vasodilatadores, los IECAs deben utilizarse con precaución en pacientes con obstrucción del ventrículo izquierdo o de la aorta, y deben evitarse en caso de shock cardiogénico y obstrucción hemodinámicamente significativa.

Insuficiencia renal:

Se ha comunicado insuficiencia renal asociada a enalapril, particularmente en pacientes con insuficiencia cardíaca grave o nefropatía, incluyendo estenosis arterial renal. Cuando se reconoce rápidamente y se trata adecuadamente, la insuficiencia renal asociada al tratamiento con enalapril es reversible en la mayor parte

de los casos (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:

Existe un aumento del riesgo de hipotensión e insuficiencia renal en pacientes con estenosis arterial renal bilateral o estenosis de la arteria renal en riñón único, tratados con IECA's. La función renal puede reducirse con solo ligeras alteraciones de la creatinina sérica. En estos pacientes el tratamiento debe iniciarse bajo vigilancia médica y con dosis bajas, un ajuste cuidadoso y monitorización de la función renal.

Trasplante renal:

No existe experiencia referente a la administración de enalapril en pacientes sometidos recientemente a trasplante renal. 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 producido reacciones anafilácticas en pacientes sometidos a diálisis con membranas de alto flujo (ej. NA 69®) y tratados al mismo tiempo con un IECA. En esos pacientes se debe considerar el empleo de otro tipo de membrana de diálisis o de otra clase de agente antihipertensivo.

Insuficiencia hepática:

En raras ocasiones, el tratamiento con IECA's se ha asociado a un síndrome iniciado con hepatitis colestásica, progresando a necrosis hepática fulminante y (a veces) la muerte. No se conoce el mecanismo de este síndrome. Los pacientes tratados con IECA's y que han desarrollado hepatitis o un aumento acentuado de las enzimas hepáticas deben suspender el tratamiento con el IECA y recibir vigilancia médica adecuada (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo, Hidroclorotiazida, Insuficiencia hepática en la sección 4.4).

Neutropenia / agranulocitosis:

Se han registrado casos de neutropenia / agranulocitosis, trombocitopenia y anemia, en pacientes tratados con IECA. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones, es rara la aparición de neutropenia. Enalapril debe utilizarse con precaución extrema en pacientes con enfermedad vascular colagénica, pacientes tratados con inmunosupresores, alopurinol o procainamida, o con una combinación de estas complicaciones, particularmente en casos de enfermedad renal pre-existente. Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones graves que, en algunos casos, no respondieron a tratamiento antibiótico intensivo. Si enalapril se utilizara en estos pacientes, debe realizarse una monitorización periódica de los glóbulos blancos y debe indicarse a los pacientes que informen sobre cualquier señal de infección.

Hiperpotasemia:

Se ha observado un aumento de los niveles séricos de potasio en pacientes tratados con IECA, incluyendo enalapril. Los factores de riesgo de desarrollar hiperpotasemia incluyen los pacientes con insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad avanzada (mayores de 70 años), diabéticos, que sufren eventos concurrentes, especialmente deshidratación, descompensación cardiaca aguda, acidosis metabólica, o pacientes tratados concomitantemente con diuréticos ahorradores de potasio (como espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de sal conteniendo potasio; o pacientes en tratamiento con medicamentos asociados al aumento de potasio (por ejemplo, heparina). La utilización de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sustitutos de sal conteniendo potasio puede causar un aumento significativo en el potasio sérico.

La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, en ocasiones fatales. Si el uso concomitante de enalapril con alguno de los fármacos antes citados se juzga necesario, debe utilizarse con precaución y debe realizarse

una monitorización frecuente del potásico sérico (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo, Maleato de enalapril-Hidroclorotiazida, Hiperpotasemia; Hidroclorotiazida, Efectos metabólicos y endocrinos en la sección 4.4 y en la sección 4.5).

Efectos metabólicos y endocrinos:

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:

En raras ocasiones, se han notificado casos de edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe, en pacientes tratados con IECA's, incluyendo enalapril. Esta situación puede producirse en cualquier momento durante el tratamiento. En tales circunstancias, debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con Enalapril/Hidroclorotiazida y establecer una vigilancia intensiva del paciente hasta la desaparición completa de los edemas. Incluso en aquellos casos en que los que el edema esté limitado a la cara y labios, sin distrés respiratorio, los pacientes pueden requerir una observación prolongada, ya que el tratamiento con antihistamínicos y corticoides puede no ser suficiente.

Muy raramente, el edema angioneurótico asociado con edema laríngeo puede ser mortal. Los pacientes con afectación de la base de la lengua, glotis o laringe tienen más probabilidad de experimentar obstrucción de la vía aérea, especialmente en aquellos pacientes con cirugía aérea precia. Cuando esto ocurre, debe administrarse inmediatamente la terapéutica adecuada; por ejemplo, administrar una solución 1:1000 (0,3 a 0,5 ml) de adrenalina 1/1000 por vía subcutánea y proporcionar las medidas adecuadas para garantizar el paso del aire.

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.

En pacientes con historia de angioedema no relacionado con la terapia con IECA's, el riesgo de angioedema puede aumentarse al administrarles un IECA (ver sección 4.3).

Reacciones anafilácticas 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 anafilácticas durante la aféresis de las LDL:

En raras ocasiones, pacientes en tratamiento con un IECA, durante la aféresis de las lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano, experimentaron reacciones anafilácticas que pusieron en peligro su vida. Debe cambiarse inmediatamente el tratamiento al paciente, a otro agente antihipertensivo que no sea un IECA

Tos:

La utilización de IECA's puede estar asociada a la aparición de tos. Esta es no productiva, persistente, desapareciendo tras la suspensión del tratamiento. La tos producida por los IECA's debe considerarse como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

Cirugía y anestesia:

En pacientes que van a sufrir cirugía mayor o durante la anestesia con anestésicos que produzcan hipotensión, enalapril puede bloquear la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensadora de renina. Si apareciese hipotensión y se considerase secundaria a ese mecanismo, puede corregirse por expansión volémica (ver sección 4.5).

Embarazo:

No debe iniciarse un tratamiento con IECAs durante el embarazo. A menos que el tratamiento continuado con un IECA se considere esencial, las pacientes que planeen un embarazo deberían cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para el uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, el tratamiento con los IECAs debe interrumpirse inmediatamente y, si es apropiado, debe iniciarse un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Diferencias étnicas:

Como otros IECA's, enalapril, aparentemente, es menos eficaz en la disminución de la presión sanguínea en individuos de raza negra, en comparación con los que no lo son, posiblemente debido a la elevada prevalencia de los bajos niveles de renina en la población de raza negra hipertensa.

Hidroclorotiazida:

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 enalapril/hidroclorotiazida y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco

Insuficiencia renal:

Las tiazidas pueden no ser el diurético apropiado para su utilización en pacientes con insuficiencia renal y son ineficaces cuando el aclaramiento de creatinina es de 30 ml/min o menor (por ejemplo, en insuficiencia renal moderada o severa) (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).

Enfermedad hepática:

Las tiazidas deben emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o con enfermedad hepática progresiva, dada la posibilidad de que pequeñas alteraciones fluido-electrolíticas puedan desencadenar un coma hepático (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo, Maleato de enalapril, Insuficiencia hepática en la sección 4.4).

Efectos metabólicos y endocrinos:

Las tiazidas pueden disminuir la tolerancia a la glucosa. En pacientes diabéticos puede requerirse un ajuste de la dosis de los fármacos antidiabéticos o la insulina. Durante el tratamiento con tiazidas puede manifestarse diabetes mellitus latente (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo, Maleato de enalapril, Pacientes diabéticos en la sección 4.4).

Aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos se han asociado al tratamiento con tiazidas; sin embargo, a la dosis de 12,5 mg presente en Enalapril/Hidroclorotiazida, no se ha notificado ningún efecto o ha sido mínimo.

Se puede producir hiperuricemia o desarrollarse una crisis de gota en ciertos pacientes tratados con diuréticos tiazídicos.. Además, enalapril puede aumentar el ácido úrico urinario y por ello atenuar el efecto hiperuricémico de la hidroclorotiazida.

En cualquier paciente tratado con diuréticos tiazídicos debe realizarse una determinación periódica de los electrolitos séricos.

Las tiazidas (incluyendo hidroclorotiazida) pueden producir un desequilibrio electrolítico (hipocaliemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Los signos de alarma de un desequilibrio electrolítico son xerostomía, sed, debilidad, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales tales como náuseas y vómitos.

Aunque puede producirse hipocaliemia durante el tratamiento con tiazidas, el tratamiento concomitante con enalapril puede reducir la hipocaliemia inducida por las tiazidas. El riesgo de hipocaliemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes con diuresis marcada, en pacientes con ingestión oral inadecuada de electrolitos, o en pacientes tratados concomitantemente con corticoesteroides o ACTH (ver sección 4.5).

En pacientes con edema, puede producirse hiponatremia en caso de temperaturas cálidas. La deficiencia en cloruros es generalmente ligera y no requiere tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y producir ligeras elevaciones intermitentes del calcio sérico. Puede detectarse hipercalcemia elevada en caso de hiperparatiroidismo. En estos casos, se deben suspender el tratamiento con tiazidas antes de llevar a cabo las pruebas de función paratiroidea.

Las tiazidas pueden aumentar la excreción urinaria de magnesio, produciéndose hipomagnesemia.

Test antidoping:

La hidroclorotiazida contenida en este medicamento puede producir resultado analítico positivo en un test antidoping.

Hipersensibilidad:

En pacientes tratados con tiazidas, con historia o no de alergia o asma bronquial, pueden producirse reacciones de hipersensibilidad. Se ha informado sobre la exacerbación o activación de lupus eritematoso diseminado con la utilización de tiazidas.

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 o glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen la aparición aguda de una disminución de la agudeza visual o un dolor ocular y, de forma característica, sucede durante un período de tiempo que oscila entre varias horas y una semana tras el inicio de la administración del medicamento. El glaucoma de ángulo cerrado agudo no tratado puede llevar a la pérdida permanente de la visión. El tratamiento principal consiste en la interrupción inmediata de la hidroclorotiazida. Si no se logra controlar la presión intraocular podría ser necesario considerar sin demora un tratamiento médico o quirúrgico. Entre los factores de riesgo de aparición de un glaucoma de ángulo cerrado agudo se pueden incluir los antecedentes de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina.

Excipientes:

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

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 tratamientos antihipertensivos:

El uso concomitante de estos fármacos puede aumentar el efecto hipotensor de Enalapril/Hidroclorotiazida. El uso concomitante de nitroglicerina y otros nitratos u otros vasodilatadores, puede reducir más la presión sanguínea.

Litio:

Se han registrado casos de aumento reversible del litio sérico y toxicidad durante la administración concomitante de IECA's. La utilización concomitante de tiazidas puede potenciar el riesgo de toxicidad por litio debido a los IECA.

No se recomienda el uso de Enalapril/Hidroclorotiazida con litio, pero si la combinación se hace necesaria, debe realizarse un control estricto de los niveles de litio en sangre (ver sección 4.4)

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluyendo los inhibidores de la COX-2:

La administración crónica de AINE's puede reducir el efecto antihipertensivo del IECA o puede disminuir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de los diuréticos.

Se ha descrito que los AINEs (incluyendo los inhibidores de la COX-2) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II o los IECA tienen efecto aditivo en el aumento del potasio sérico, mientras que la función renal puede quedar disminuida. Estos efectos generalmente son reversibles. En raras ocasiones, puede producirse insuficiencia renal aguda, particularmente en pacientes con función renal comprometida

(tales como ancianos o pacientes que tienen depleción de volumen, incluyendo aquellos en tratamiento con diuréticos).

Maleato de Enalapril:

Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio:

Los IECAs atenúan la pérdida de potasio inducida por los diuréticos. Los diuréticos ahorradores de potasio (como espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sales que contengan potasio, pueden causar un aumento del potasio sérico. Si su uso concomitante está indicado por una demostrada hipocaliemia, debe realizarse con precaución y con una monitorización frecuente de los niveles de potasio séricos (ver sección 4.4).

Diuréticos (tiazidas o diuréticos de asa):

Cuando se inicia el tratamiento con enalapril en pacientes en tratamiento con dosis elevadas de diuréticos, puede producirse depleción de volumen y riesgo de hipotensión (Ver secciones 4.2 y 4.4). El efecto hipotensor puede reducirse interrumpiendo el tratamiento con el diurético, aumentando el volumen o la ingestión de sal, o iniciando el tratamiento con una dosis baja de enalapril.

Antidepresivos tricíclicos / narcóticos / antipsicóticos:

La utilización concomitante de ciertos medicamentos anestésicos, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con los IECA puede producir una reducción acentuada de la presión sanguínea (Ver sección 4.4).

Simpaticomiméticos:

Los simpaticomiméticos pueden reducir los efectos antihipertensivos de los IECA.

Antidiabéticos:

Estudios epidemiológicos sugieren que la administración concomitante de IECA's y antidiabéticos orales o insulina puede potenciar el efecto de disminución de la glucosa sanguínea con riesgo de hipoglucemia. Este fenómeno puede producirse con mayor frecuencia durante las primeras semanas de tratamiento y en pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.4 y 4.8)

Alcohol:

El alcohol potencia el efecto hipotensor de los IECA.

Ácido acetilsalicílico, trombolíticos y beta-bloqueantes:

Enalapril puede administrarse con seguridad con ácido acetilsalicílico (en dosis cardiológicas), trombolíticos y betabloqueantes.

Oro:

Raramente se han notificado reacciones nitritoides (los síntomas incluyen enrojecimiento facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes tratados con tratamiento de oro inyectado (aurotiomalato sódico) y tratamiento concomitante con IECAs, incluyendo Enalapril.

Hidroclorotiazida

Cuando se administra simultáneamente con diuréticos tiazídicos, puede existir interacción con:

Miorrelajantes no despolarizantes:

Las tiazidas pueden aumentar la reactividad a la tubocurarina.

Alcohol, barbitúricos y analgésicos narcóticos:

Puede producirse hipotensión ortostática.

Antidiabéticos orales o insulina:

Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos antidiabéticos (Ver secciones 4.4 y 4.8).

Colestiramina y colestipol:

Pueden retardar o reducir la absorción de hidroclorotiazida.

Las sulfonamidas diuréticas deben tomarse 1 hora antes ó 4-6 horas después de estos medicamentos. Dosis únicas de colestiramina y colestipol han reducido la absorción de hidroclorotiazida a partir del tracto gastrointestinal hasta un 85% y 43%, respectivamente.

Aumento del intervalo QT (quinidina, procainamida, amiodarona, sotalol)

Aumento del riesgo de torsades de pointes.

Glucósidos digitálicos:

La hipopotasemia puede sensibilizar o exagerar la respuesta del corazón a los efectos tóxicos por digitálicos (aumento de la irritabilidad ventricular).

Corticoesteroides o corticotropina (ACTH):

La hidroclorotiazida puede provocar intensificación de la depleción de electrolitos, particularmente hipopotasemia.

Diuréticos caluréticos (Furosemida), Carbenoxolona o abuso de laxantes:

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

Aminas presoras (Ej.: Adrenalina):

Puede producirse una disminución del efecto presor de las aminas.

Agentes citostáticos (Ej.: Ciclofosfamida, metotrexato):

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

Población pediátrica:

Solamente se han realizado estudios de interacción 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 sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de 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 IECA, 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 IECA y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a IECA 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, hiperpotasemia). (Ver también 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 se produce una exposición a IECA 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 IECAs deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce 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 placentario-fetal y puede tener efectos fetales y neonatales como ictericia, desequilibrio electrolítico y trombocitopenia.

Hidroclorotiazida no debe usarse en caso de edema gestacional, hipertensión gestacional o preeclampsia debido al riesgo de reducción del volumen plasmático e hipoperfusión placentaria, sin un efecto beneficioso relacionado 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 Enalapril/Hidroclorotiazida 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 Enalapril/Hidroclorotiazida 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 Enalapril/Hidroclorotiazida durante la lactancia. Si Enalapril/Hidroclorotiazida se usa durante la lactancia, las dosis deben mantenerse lo más bajas posible.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Al conducir y utilizar máquinas debe tenerse en cuenta que, ocasionalmente, pueden producirse mareos o cansancio (ver sección 4.8)

4.8. Reacciones adversas

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

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), muy raras (< 10000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)

Frecuencia no conocida: Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas).

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 HCTZ y el CPNM (ver también las secciones 4.4 y 5.1).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Poco frecuentes: anemia (incluyendo anemia aplásica y hemolítica)

Raras: neutropenia, disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, trombocitopenia, agranulocitosis, depresión de la médula ósea, pancitopenia, linfadenopatía, enfermedades autoinmunes.

Trastornos endocrinos:

Desconocida: Síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIADH).

Trastornos del metabolismo y la nutrición:

Frecuentes: hipocaliemia, aumento del colesterol, aumento de los triglicéridos, hiperuricemia.

Poco frecuentes: hipoglucemia (ver sección 4.4), hipomagnesemia, gota.

Raras: aumento de la glucosa en sangre.

Muy raras: hipercalcemia

(ver sección 4.4)

Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso:

Frecuentes: cefaleas, depresión, síncope, alteraciones del gusto.

Poco frecuentes: confusión, somnolencia, insomnio, nervosismo, parestesia, vértigo, disminución de la libido.

Raras: alteraciones del sueño, insomnio., paresis (debida a la hipocaliemia)

Trastornos oculares:

Muy frecuentes: visión borrosa.

Frecuencia no conocida: derrame coroideo.

Trastornos del oído y del laberinto:

Poco frecuentes: tinnitus

Trastornos cardíacos y vasculares:

Muy frecuentes: mareos

Frecuentes: hipotensión, hipotensión ortostática, trastornos del ritmo, angina de pecho, taquicardia.

Poco frecuentes: rubor, palpitaciones, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, excesiva hipotensión en pacientes de riesgo (ver sección 4.4).

Raras: Síndrome de Raynaud.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy frecuentes: tos.

Frecuentes: disnea.

Poco frecuentes: rinorrea, ronquera e inflamación de la garganta, broncoespasmo / asma.

Raras: infiltración pulmonar, distrés respiratorio (incluyendo pneumonitis y edema pulmonar), rinitis, alveolitis alérgica / neumonía eosinófila.

Muy raras: Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (ver sección 4.4)

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: náuseas.

Frecuentes: diarrea, dolor abdominal.

Poco frecuentes: íleo, pancreatitis, vómitos, dispepsia, estreñimiento, anorexia, irritaciones gástricas, xerostomía, úlcera ventricular, flatulencia.

Raras: estomatitis / úlcera aftosa, glositis.

Muy raras: angioedema intestinal.

Trastornos hepatobiliares:

Raras: insuficiencia hepática, necrosis hepática (que puede ser fatal), hepatitis (hepatocelular o colestásica), ictericia, colecistitis (en particular en pacientes con colestasis pre-existente)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: exantema, hipersensibilidad / edema angioneurótico: se han referido casos de edema angioneurótico del rostro, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe (ver sección 4.4).

Poco frecuentes: diaforesis, prurito, urticaria, alopecia.

Raros: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, necrólisis epidérmica tóxica, púrpura, lupus eritematoso cutáneos, pefingo, eritrodermia.

Se ha referido un síndrome complejo que puede incluir: fiebre, mialgia, serositis, vasculitis/miositis, artralgia/artritis, ANA (anticuerpos antinucleares) positivos, ESR elevado, eosinofilia y leucocitosis. Puede aparecer exantema, fotosensibilidad u otras manifestaciones dermatológicas.

Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo:

Frecuentes: calambres musculares

Poco frecuentes: artralgia

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: disfunción renal, insuficiencia renal, proteinuria.

Raras: oliguria, nefritis intersticial

Trastornos del sistema reproductor y de la mama:

Poco frecuentes: impotencia.

Raras: ginecomastia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:

Muy frecuentes: astenia.

Frecuentes: dolor de pecho, fatiga.

Poco frecuentes: malestar, fiebre.

Investigaciones:

Frecuentes: hipercaliemia, aumento de la creatinina sérica.

Poco frecuentes: aumento de la uremia, hiponatremia.

Raras: Aumento de las enzimas hepáticas, aumento de la bilirrubina sérica.

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: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Síntomas

Maleato de enalapril

La característica más sobresaliente informada hasta ahora ha sido hipotensión, a partir de unas seis horas después de la ingestión de los comprimidos, con bloqueo del sistema renina-angiotensina y letargia.

Los síntomas asociados a la sobredosificación con IECA's son, entre otros, shock, desequilibrio electrolítico, fallo renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, vértigos, ansiedad y tos. Se ha observado que los niveles séricos de enalapril, tras la ingestión de 300 y 440 mg de maleato de enalapril, son 100 y 200 veces mayores, respectivamente, que los habituales después de la administración de dosis terapéuticas.

Hidroclorotiazida

Los signos y síntomas comunes observados son los causados por la pérdida de electrólitos (hipocaliemia, hipocloremia, hiponatremia) y por la deshidratación resultante de diuresis excesiva. Si el paciente ha tomado digital también, la hipocaliemia puede acentuar las arritmias cardíacas.

Tratamiento

Maleato de enalapril/Hidroclorotiazida

No se dispone de información específica en cuanto al tratamiento de la sobredosis de Enalapril/Hidroclorotiazida. El tratamiento es sintomático y de soporte.

El tratamiento es sintomático y de soporte. Deberá suspenderse el tratamiento con Enalapril/Hidroclorotiazida y vigilar al paciente estrechamente. Las medidas sugeridas incluyen inducción de emesis y/o lavado gástrico y corrección de la deshidratación, desequilibrio de los electrolitos e hipotensión mediante los procedimientos establecidos.

Maleato de enalapril

El tratamiento recomendado de la sobredosis consiste en la administración intravenosa de suero salino normal. 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 de sodio). 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 electrólitos séricos y las concentraciones de creatinina

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Clasificación ATC: Enalapril y diuréticos, código ATC: C09B A02.

Enalapril/Hidroclorotiazida es una combinación de un inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina (enalapril) con un diurético (hidroclorotiazida). Estos dos fármacos se utilizan individual y conjuntamente para el tratamiento de la hipertensión.

Enalapril/Hidroclorotiazida es muy eficaz en el tratamiento de la hipertensión arterial. Los efectos antihipertensivos de los dos componentes son aditivos y se mantienen al menos durante 24 horas. El maleato de enalapril mitiga el efecto de la pérdida de potasio asociada a la hidroclorotiazida. Un alto porcentaje de pacientes hipertensos responden mejor a la combinación de enalapril con hidroclorotiazida que a cualquiera de los componentes por separado.

Tanto el maleato de enalapril como la hidroclorotiazida tienen sistemas posológicos similares. Por ello, la combinación de Enalapril/Hidroclorotiazida es adecuada para la administración conjunta de estos dos fármacos.

El tratamiento con maleato de enalapril desencadena una regresión significativa de la hipertrofia del ventrículo izquierdo, con manejo de la función sistólica del ventrículo izquierdo.

Mecanismo de acción

Maleato de enalapril

La enzima convertidora de angiotensina (ECA) es una peptidil-dipeptidasa que cataliza la conversión de la angiotensina I en angiotensina II, potente agente vasopresor. Tras absorberse, el enalapril se hidroliza en enalaprilato, que inhibe la ECA. La inhibición de la ECA produce un descenso de los niveles en plasma de angiotensina II) y una disminución de la secreción de aldosterona.

La ECA es idéntica a la quinasa II. Por esa razón, el enalapril puede también bloquear la degradación de la bradiquinina, un péptido fuertemente vasopresor. Sin embargo, todavía debe clarificarse el papel de esta acción en el efecto terapéutico del enalapril. A pesar de que el mecanismo de acción antihipertensivo del enalapril parece estar intrínsecamente relacionado con la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se ha verificado que la acción antihipertensiva se manifiesta igualmente en pacientes hipertensos con renina baja.

Maleato de enalapril /Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida es un diurético y un antihipertensor que aumenta la actividad de la renina plasmática. Aunque de manera separada, la administración de enalapril puede bajar la presión sanguínea incluso en pacientes hipertensos con bajos niveles de renina, la administración conjunta con hidroclorotiazida en estos pacientes produce una mayor disminución de la presión sanguínea.

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, 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 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

Maleato de enalapril

Maleato de enalapril se absorbe rápidamente cuando se toma oralmente, y el pico sérico se alcanza al cabo de una hora. Basándose en su recuperación en orina, la fracción de enalapril que se absorbe del comprimido de enalapril administrado por vía oral es del 60 % aproximadamente.

Tras su absorción, se hidroliza rápida y ampliamente en enalaprilato, un potente inhibidor de la ECA. El pico sérico de enalaprilato se obtiene entre la 3ª y 4ª hora tras la administración oral de enalapril.

Enalaprilato se elimina a través del riñón. Los principales productos recuperables en la orina son el enalaprilato (cerca del 40% de la dosis) y el enalapril inalterado. No existen indicaciones sobre otras conversiones metabólicas de enalapril además de la conversión en enalaprilato. El perfil de la concentración sérica de enalaprilato se caracteriza por una fase terminal prolongada, la cual se debe a su unión a la ECA. La semivida eficaz para la acumulación de enalaprilato después de varias dosis de maleato de enalapril oral es de 11 horas. En individuos con función renal normal, el estado estacionario de enalaprilato se alcanza al

4º día de administración diaria única de enalapril. La absorción de enalapril no está influenciada por la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal.

Lactancia

Tras una dosis oral única de 20 mg en cinco mujeres lactantes, el pico medio de enalapril en la leche fue de 1,7 mcg/l (rango 0,54 a 5,9 mcg/l) a la 4 a 6 horas después de la dosis.

El pico medio de enalaprilato fue de 1,7 mcg/l (rango de 1,2 a 2,3 mcg/l); los máximos aparecieron varias veces durante el periodo de 24 horas. Utilizando los datos de los niveles en leche, la ingesta máxima estimada de un niño en período de lactancia sería alrededor de 0,16% de la dosis materna ajustada al peso. Una mujer que ha estado tomando 10 mg de enalapril oral durante 11 meses tiene niveles máximos de enalapril en leche de 2 mcg/l cuatro horas después de la dosis y niveles máximos de enalaprilato de 0,75 mcg/l unas nueve horas después de la dosis. La cantidad total de enalapril y enalaprilato en leche durante un período de 24 horas fue de 1,44 mcg/l y 0,63 mcg/l de leche respectivamente. Los niveles de enalaprilato en leche fueron indetectables (menos de 0,2 mcg/l) cuatro horas después de una dosis única de 5 mg en una madre y 10 mg en dos madres; no se determinaron niveles de enalapril.

Poblaciones especiales

La hidrólisis de enalapril en su metabolito activo puede retardarse en pacientes con cirrosis.

La exposición a enalapril y a enalaprilato aumenta en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con aclaramiento de creatinina de 40-60 ml/min, el AUC del estado estacionario de enalaprilato fue aproximadamente dos veces mayor que en pacientes con función renal normal tras la administración de 5 mg una vez al día. En la insuficiencia renal aguda (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min) el AUC aumentó cerca de 8 veces y la semivida efectiva de enalaprilato tras múltiples dosis fue prolongada. El enalaprilato puede eliminarse de la circulación por hemodiálisis.

Hidroclorotiazida

Hidroclorotiazida no es metabolizada, sino que se elimina rápidamente por vía renal. Cuando se miden sus concentraciones plasmáticas durante 24 horas por lo menos, su semivida plasmática varía entre 5,6 y 14,8 horas. En 24 horas se elimina sin cambio con la orina por lo menos el 61 % de la dosis administrada por vía oral. Hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria, pero no la hematoencefálica.

Maleato de enalapril – hidroclorotiazida

La administración concomitante de dosis múltiples de maleato de enalapril e hidroclorotiazida tiene escaso o ningún efecto en la biodisponibilidad de estos fármacos. El comprimido que incluye la combinación es bioequivalente a la administración de cada medicamento.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Maleato de enalapril

Los datos preclínicos basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetida, genotoxicidad y potencial carcinogénico, no han demostrado un peligro especial para los humanos. Los estudios de toxicidad reproductiva en ratas hembra sugieren que enalapril no tiene reacciones adversas graves sobre la fertilidad y la capacidad reproductiva y no es teratogénico. En un estudio en el que las ratas hembra fueron tratadas antes del apareamiento y durante la gestación, se produjo un aumento de crías muertas durante el periodo de lactancia. Enalapril ha demostrado efectos fetotóxicos cuando se administra a conejos durante la gestación en periodo intermedio hasta el periodo final. El producto atraviesa la placenta y se excreta en la leche.

Hidroclorotiazida

Se ha estudiado el efecto de hidroclorotiazida sobre el desarrollo de toxicidad reproductiva en ratones, ratas y conejos. Hidroclorotiazida no ha mostrado efectos adversos sobre la fertilidad y el desarrollo embrionario y post natal. Hidroclorotiazida no ha mostrado efectos carcinogénicos en ratas de ambos sexos y en ratones hembras. Sobre ratón macho se han observado signos de hepatocarcinogenicidad de relevancia cuestionable

para su uso clínico. Hidroclorotiazida ha dado resultados positivos y negativos en diferentes ensayos de genotoxicidad.

Enalapril/Hidroclorotiazida

Se ha observado un leve aumento de la toxicidad renal con la combinación de enalapril e hidroclorotiazida en estudios a dosis repetidas, probablemente debido al mayor efecto hipotensor, que mejoró con la administración de suero salino. La asociación no mostró en ensayos *in vitro* e *in vivo*, potencial efecto teratogénico en ratas o ratones ni genotoxicidad.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Bicarbonato sódico
Glicolato sódico de almidón
Estearato de magnesio.

6.2. Incompatibilidades

No existen

6.3. Periodo de validez

4 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos se acondicionan en blister de complejo OPA + Aluminio + PVC/Aluminio. Los envases son de 10, 28, 30, 60 y 500 comprimidos (envase clínico).

No todos los envases pueden estar comercializados.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna en especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tecnimed España Industria Farmacéutica, S.A.
Avda. de Bruselas, 13, 3º D. Edificio América. Polígono Arroyo de la Vega,
28108 Alcobendas (Madrid) ESPAÑA

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

66.385

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

Autorización: 28/09/2004

Renovación: 02/02/2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2023