

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

#### Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 85,1 mg de lactosa (como monohidrato)

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos blancos, ovales, biconvexos, fraccionables, con una cara ranurada y la otra con la marca "EH".

La ranura es sólo para poder fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de hipertensión esencial.

Esta combinación de dosis fijas está indicada en pacientes cuya presión sanguínea no se controla adecuadamente con enalapril en monoterapia. Esta dosis fija también puede sustituir la combinación de 20 mg de enalapril maleato y 12,5 mg de hidroclorotiazida en los pacientes que se han estabilizado con los principios activos individuales administrados en las mismas proporciones por separado. Esta combinación a dosis fijas no está indicada como terapia inicial.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

La dosis recomendada es un comprimido al día.

Enalapril/Hidroclorotiazida Sandoz 20 mg/12,5 mg se puede administrar en una dosis única al día con o sin alimento.

Se puede recomendar un ajuste individual de la dosis con ambos principios activos.

Cuando sea clínicamente apropiado, se puede considerar un cambio directo de la monoterapia con un inhibidor de la ECA a la combinación a dosis fijas.

Tratamiento diurético anterior

El tratamiento con diuréticos se debe suspender de 2 a 3 días antes del comienzo del tratamiento con enalapril/hidroclorotiazida.

Insuficiencia renal

- Aclaramiento de creatinina  $\geq 30$  ml/min: En pacientes con insuficiencia renal cuyo aclaramiento de creatinina es  $\geq 30$  ml/min se debe ajustar la dosis de enalapril antes de cambiar a la combinación fija.  
En esta población se prefieren los diuréticos de asa a las tiazidas. La dosis de enalapril maleato e hidroclorotiazida debe ser lo más baja posible (ver sección 4.4).  
El potasio y la creatinina se deben monitorizar periódicamente en este tipo de pacientes, p. ej., cada 2 meses cuando el tratamiento se haya estabilizado (ver sección 4.4).
- Aclaramiento de creatinina  $< 30$  ml/min: ver sección 4.3.

#### Población especial

En pacientes con depleción de volumen/sal, la dosis inicial es 5 mg de enalapril o menor. Se recomienda un ajuste individual de la dosis con enalapril e hidroclorotiazida.

#### Pacientes de edad avanzada

Se ha demostrado que el uso en pacientes de edad avanzada es tan bueno como en pacientes jóvenes hipertensos. En caso de insuficiencia renal fisiológica, se recomienda un ajuste de dosis con el monocomponente enalapril antes de usar la combinación a dosis fijas.

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de enalapril/hidroclorotiazida 20/12,5 mg en niños y adolescentes.

#### Forma de administración

Vía oral.

#### Posología

### 4.3. Contraindicaciones

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

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

##### Hipotensión y desequilibrio de electrolitos líquidos

La hipotensión sintomática es poco frecuente en pacientes hipertensos no complicados. En pacientes hipertensos tratados con enalapril/hidroclorotiazida, es más probable que se produzca hipotensión sintomática si el paciente ha sufrido una disminución en el volumen, por ejemplo, mediante tratamiento con diuréticos, dietas restrictivas en sal, diarrea o vómitos (ver secciones 4.5 y 4.8). Se debe realizar una determinación periódica de electrolitos séricos a intervalos apropiados en estos pacientes. Se debe prestar

especial atención a los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, en quienes una disminución excesiva de la presión arterial podría ocasionar un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. En pacientes hipertensos con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión sintomática. Es más normal que esto que se produzca en pacientes con fallo cardíaco de grado más grave, como se ve reflejado por el uso de dosis altas de diuréticos del asa, hiponatremia o disfunción renal. En estos pacientes, se debe comenzar el tratamiento bajo supervisión médica preferiblemente en un hospital y los pacientes deben ser estrechamente controlados cada vez que se ajuste la dosis de enalapril y/o diuréticos.

Si se produce hipotensión, el paciente debe ser colocado en posición supina y, si es necesario, debe recibir una infusión intravenosa de solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%). Una respuesta hipotensora transitoria no es una contraindicación para dosis posteriores, que habitualmente se pueden administrar sin dificultad una vez que la presión arterial ha aumentado después del aumento de volumen.

Después de la repleción de volumen y establecimiento de la presión sanguínea satisfactoria, se puede reiniciar el tratamiento, ya sea en una dosis menor o de cualquiera de los componentes.

En algunos pacientes con fallo cardíaco que tienen presión sanguínea normal o baja, se puede producir una disminución adicional de la presión sanguínea sistémica con enalapril. Este efecto es anticipado y normalmente no es una razón para interrumpir el tratamiento. Si la hipotensión se convierte en sintomática, puede ser necesaria una reducción o interrupción de la dosis de diuréticos y/o enalapril.

#### Insuficiencia renal

Enalapril/hidroclorotiazida no se debe administrar en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina  $< 80$  ml/min y  $> 30$  ml / min.) hasta que la valoración de enalapril haya mostrado la necesidad de la dosis presente en esta formulación (ver sección 4.2).

Algunos pacientes hipertensos, sin indicios de enfermedad renal preexistente, han desarrollado incrementos en urea en sangre y creatinina cuando se ha administrado enalapril conjuntamente con un diurético (ver sección 4.4 Enalapril maleato, Insuficiencia renal; Hidroclorotiazida, Insuficiencia renal). Si esto ocurre, el tratamiento con enalapril /hidroclorotiazida se debe interrumpir. Esta situación puede aumentar la posibilidad de estenosis de la arteria renal subyacente (ver sección 4.4 Enalapril maleato, Hipertensión renovascular).

#### Hiperpotasemia

Con la combinación de enalapril y un diurético a dosis bajas no se puede excluir la posibilidad de que se produzca una hiperpotasemia (ver sección 4.4 Enalapril maleato, Hiperpotasemia). No obstante, la combinación de inhibidores de la ECA y diuréticos ahorradores de potasio no evita el desarrollo de hipopotasemia, en particular en pacientes diabéticos o con disfunción renal. El potasio plasmático se debe controlar regularmente.

#### Litio

La combinación de litio con enalapril y agentes diuréticos generalmente no se recomienda (ver sección 4.5).

#### Lactosa

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

#### Sodio

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

### **Enalapril maleato**

### Estenosis aórtica / miocardiopatía hipertrófica

Al igual que todos los vasodilatadores, los inhibidores de la ECA se deben administrar con precaución en pacientes con obstrucción valvular del ventrículo izquierdo del tracto de salida y evitar en casos de shock cardiogénico y obstrucción hemodinámicamente significativa.

### Insuficiencia renal

Se ha detectado insuficiencia renal en asociación con enalapril principalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal. Si se descubre rápidamente y se trata adecuadamente, la insuficiencia renal asociada con el tratamiento con enalapril normalmente es reversible (ver secciones 4.2 y 4.4, Enalapril maleato-hidroclorotiazida, Insuficiencia renal; Hidroclorotiazida, Insuficiencia renal).

### Hipertensión renovascular

Hay un mayor riesgo de hipotensión e insuficiencia renal cuando los pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un único riñón en funcionamiento reciben tratamiento con inhibidores de la ECA. La pérdida de la función renal se puede dar con cambios leves en la creatinina sérica. En estos pacientes, el tratamiento se debe iniciar bajo estricta supervisión médica con dosis bajas y bajo una cuidadosa valoración y monitorización de la función renal.

### Trasplante de riñón

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

### Pacientes de hemodiálisis

El uso de enalapril no está indicado en pacientes que requieren diálisis por insuficiencia renal. Las reacciones anafilactoides se han divulgado en los pacientes dializados con membranas de alto flujo (por ejemplo, AN 69®) y tratados simultáneamente con inhibidores de la ECA. En estos casos, se debe considerar la posibilidad de utilizar un tipo diferente de membrana de diálisis o una clase diferente de agente antihipertensivo.

### Insuficiencia hepática

En raras ocasiones, los inhibidores de la ECA se han asociado a un síndrome que comienza con ictericia colestásica o hepatitis y progresa a necrosis hepática fulminante y (a veces) la muerte. El mecanismo de este síndrome no se conoce. Los pacientes que reciben inhibidores de la ECA que desarrollan ictericia o elevaciones marcadas de enzimas hepáticas deben suspender el inhibidor de la ECA y recibir apropiado seguimiento médico (ver sección 4.4).

### Neutropenia/agranulocitosis

Neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia han sido detectadas en pacientes que reciben inhibidores de la ECA. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones, la neutropenia es rara. Enalapril se debe utilizar con extrema precaución en pacientes con enfermedad vascular del colágeno, tratamiento inmunosupresor, tratamiento con alopurinol o procainamida, o una combinación de estos factores, sobre todo si la función renal estaba alterada previamente. Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones graves que en algunos casos no respondieron al tratamiento intensivo con antibióticos. Si se emplea enalapril en estos pacientes, se recomienda el seguimiento periódico del recuento de glóbulos blancos y los pacientes deben ser instruidos para reportar cualquier signo de infección.

### Hiperpotasemia

Se han observado elevaciones en el potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo enalapril. Los inhibidores de la ECA pueden producir hiperpotasemia porque inhiben la liberación de aldosterona. El efecto, normalmente, no es significativo en pacientes con la función renal normal. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, mayores de 70 años, diabetes mellitus, eventos intercurrentes en particular, deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica y en pacientes que toman suplementos de potasio (incluyendo sustitutos de sal), diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida), o aquellos

pacientes que toman otros medicamentos asociados al aumento de potasio sérico (p. ej., heparina, trimetoprima o cotrimoxazol, también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol y especialmente, antagonistas de la aldosterona o bloqueadores de los receptores de angiotensina), puede ocurrir hipercalemia. El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio, particularmente en pacientes con insuficiencia renal, puede conducir a un aumento significativo en el potasio sérico. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, a veces fatales. Los diuréticos ahorradores de potasio y los bloqueadores de los receptores de angiotensina se deben usar con precaución en pacientes que reciben inhibidores de la ECA y se debe controlar el potasio sérico y la función renal. (ver sección 4.4, Enalapril maleato - Hidroclorotiazida, Hiperpotasemia; Hidroclorotiazida, Efectos metabólicos y endocrinos, y sección 4.5).

#### Hipoglucemia

Los pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina al comenzar a utilizar un inhibidor de la ECA debe ser informado de la necesidad de controlar de cerca la hipoglucemia, especialmente durante el primer mes de uso combinado (ver sección 4.4, Hidroclorotiazida, Efectos metabólicos y endocrinos, y sección 4.5).

#### Hipersensibilidad /angioedema

Angioedema de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, incluyendo enalapril maleato. Esto puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. En tales casos, se debe suspender de inmediato el tratamiento con enalapril/hidroclorotiazida y establecer un adecuado seguimiento para asegurar la resolución completa de los síntomas antes de dar de alta al paciente. Incluso en los casos en que únicamente se produce hinchazón de la lengua, sin dificultad respiratoria, los pacientes pueden precisar observación prolongada, ya que el tratamiento con antihistamínicos y corticoides puede no ser suficiente.

En muy raras ocasiones, se han reportado muertes debido a angioedema asociado a edema laríngeo o edema de la lengua. Los pacientes con afectación de la lengua, glotis o laringe son proclives a sufrir obstrucción de las vías respiratorias, especialmente aquellos con antecedentes de cirugía de las vías respiratorias. Cuando hay afectación de la lengua, la glotis o la laringe puede producirse obstrucción de las vías respiratorias, el tratamiento adecuado que puede incluir solución de epinefrina subcutánea 1:1.000 (0,3 ml a 0,5 ml) y/o medidas para asegurar una vía aérea, debe administrarse inmediatamente.

Los pacientes de raza negra que reciben inhibidores de la ECA tienen una mayor incidencia de angioedema en comparación con los blancos. Sin embargo, en general parece que los pacientes de raza negra tienen un mayor riesgo de angioedema.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con el tratamiento con inhibidores de la ECA pueden tener un mayor riesgo de angioedema mientras reciben un inhibidor de la ECA (ver también sección 4.3).

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

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

#### Reacciones anafilactoides durante la desensibilización a himenópteros

En raras ocasiones, los pacientes que reciben 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 desensibilización.

#### Reacciones anafilactoides durante la aféresis de LDL

En raras ocasiones, los pacientes que reciben inhibidores de la ECA durante la aféresis de lipoproteína de baja densidad (LDL) con sulfato de dextrano han sufrido reacciones anafilácticas que amenazan la vida. Estas reacciones se evitaron suspendiendo temporalmente el tratamiento inhibidor de la ECA antes de cada aféresis.

#### Tos

La tos se ha reportado con el uso de inhibidores de la ECA. Característicamente, la tos es no productiva, persistente y cesa después de suspender el tratamiento. La tos inducida por el inhibidor de la ECA debe ser considerada como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

#### Cirugía/Anestesia

Enalapril bloquea la formación de angiotensina II, y por lo tanto reduce la capacidad de los pacientes sometidos a cirugía mayor o anestesia con agentes que producen hipotensión para compensar el sistema renina-angiotensina. La hipotensión que se produce debido a este mecanismo se puede corregir mediante expansión de volumen (ver sección 4.5).

#### 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 monitorización estrecha y frecuente 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.

#### Embarazo

No se deben utilizar inhibidores de la ECA durante el embarazo. A menos se considere esencial continuar el tratamiento con el inhibidor de la ECA, los pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso en el embarazo. Cuando se diagnostica un embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA debe interrumpirse inmediatamente y, si es adecuado, se debe comenzar con un tratamiento alternativo. (ver secciones 4.3 y 4.6).

#### Diferencias étnicas

Al igual que con otros inhibidores del enzima convertidor, enalapril es aparentemente menos eficaz en la reducción de la presión arterial en las personas de raza negra que en el resto, posiblemente debido a una mayor prevalencia de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra.

#### **Hidroclorotiazida**

##### Insuficiencia renal

Las tiazidas pueden no ser diuréticos apropiados para su uso en pacientes con insuficiencia renal y son inefectivas a valores de aclaramiento de creatinina de 30 ml / min. o por debajo (es decir, insuficiencia renal moderada o grave) (ver secciones 4.2 y 4.4, Enalapril maleato - Hidroclorotiazida, insuficiencia renal;

Enalapril maleato, Insuficiencia renal). En pacientes de edad avanzada, el valor del aclaramiento de creatinina se debe ajustar por dosis, peso y sexo.

La hipovolemia, secundaria a la inducida por el diurético y la pérdida de sodio al principio del tratamiento, conduce a la filtración glomerular reducida. Esto puede causar un aumento de urea y creatinina en sangre.

Esta disfunción renal funcional transitoria no tiene consecuencia en pacientes con función renal normal, pero puede agravar la disfunción renal preexistente.

Las tiazidas se deben utilizar con precaución en enfermedad renal grave. En pacientes con enfermedad renal, las tiazidas pueden producir azoemia. Los efectos acumulativos del medicamento se pueden producir en pacientes con trastornos de la función renal. Si la disfunción renal progresiva se vuelve evidente, como lo indica un aumento de nitrógeno no proteico, es necesaria una reevaluación del tratamiento, considerando la discontinuación del tratamiento con diuréticos.

#### Trastornos hepáticos

Las tiazidas se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que pequeñas alteraciones del equilibrio de líquidos y electrolitos pueden producir un coma hepático (ver sección 4.4 Enalapril maleato, Insuficiencia hepática). En este caso, el tratamiento con diuréticos se debe interrumpir inmediatamente. Enalapril/hidroclorotiazida no se recomienda generalmente en combinación con sultoprida (ver sección 4.5).

#### Efectos metabólicos y endocrinos

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario ajustar la dosificación de agentes antidiabéticos incluyendo insulina (ver sección 4.4 Enalapril maleato, Hipoglucemia).

Los aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos pueden estar asociados con la terapia con diuréticos tiazídicos, sin embargo, el efecto con la dosis de 12,5 mg de hidroclorotiazida, el efecto fue mínimo contenida en enalapril/hidroclorotiazida, fue mínima o sin efecto. Adicionalmente, en estudios clínicos con 6 mg de hidroclorotiazida no se comunicaron efectos clínicos significativos en los niveles de glucosa, colesterol, triglicéridos, sodio, magnesio o potasio.

La disminución de volumen/sal causada por las tiazidas reduce la eliminación urinaria de ácido úrico.

El tratamiento con tiazidas puede producir hiperuricemia y/o gota en ciertos pacientes Este efecto sobre la hiperuricemia parece estar relacionada con la dosis, y no es clínicamente significativo en la dosis de 6 mg de hidroclorotiazida. Además, enalapril puede aumentar el ácido úrico urinario y así atenuar el efecto hiperuricémicos de hidroclorotiazida.

Como con cualquier paciente en tratamiento con diuréticos, la determinación periódica de electrólitos séricos deberá realizarse a intervalos adecuados.

Las tiazidas (incluyendo hidroclorotiazida) pueden producir desequilibrio hídrico o electrolítico (hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Las señales de advertencia de desequilibrio de líquidos o electrolitos son xerostomía, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales como náuseas y vómitos.

Aunque se puede desarrollar hipocaliemia durante el uso de diuréticos tiazídicos, el tratamiento concomitante con enalapril puede reducir la hipopotasemia inducida por diuréticos. El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes con aumento de la diuresis, en pacientes con ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes en tratamiento concomitante con corticosteroides o ACTH (ver sección 4.5).

La hiponatremia puede ocurrir en pacientes edematosos en climas cálidos. El déficit de cloruros es generalmente leve y no suele requerir tratamiento.

#### Natremia

Los niveles de sodio deben evaluarse antes del inicio del tratamiento, por tanto a intervalos irregulares. Todos los tratamientos diuréticos pueden producir hiponatremia, con consecuencias potencialmente serias. Dado que una disminución en la natremia puede ser inicialmente asintomática, la monitorización regular es esencial y debe ser incluso más frecuente en poblaciones en riesgo tales como pacientes de edad avanzada, desnutridos y cirróticos (ver secciones 4.8 y 4.9).

### Potasemia

La depleción de potasio y la hipopotasemia son los mayores riesgos asociados con las tiazidas y los diuréticos relacionados. La hipopotasemia (<3,5 mmol/l) debe prevenirse en poblaciones de cierto riesgo, tales como ancianos y/o pacientes desnutridos, especialmente cuando reciben el tratamiento en combinación, los pacientes con edema y ascitis, pacientes con enfermedades coronarias y pacientes con enfermedades cardíacas. En estos casos, la hipopotasemia aumenta la cardiotoxicidad de los glucósidos digitálicos y el riesgo de arritmia.

En pacientes con un largo intervalo QT, inducido por sustancias o congénito, la hipopotasemia aumenta el riesgo de arritmia grave, en particular torsade de pointes potencialmente fatales, especialmente en pacientes con bradicardia.

Los niveles de potasio deben controlarse regularmente, comenzando en la primera semana de tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y producir una elevación intermitente y ligera del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Hipercalcemia marcada puede ser indicio de hiperparatiroidismo latente. Las tiazidas se deben suspender antes de las pruebas de función paratiroidea.

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

### Control del dopaje

Este medicamento contiene hidroclorotiazida que puede producir un resultado analítico positivo en una prueba antidopaje.

### Hipersensibilidad

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

### Miopía aguda y glaucoma secundario agudo de ángulo cerrado

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, se ha asociado a una reacción idiosincrásica que provoca miopía transitoria aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen aparición aguda de agudeza visual disminuida o dolor ocular y habitualmente se produce entre horas y semanas después del inicio del tratamiento con el medicamento. Si no se trata, el glaucoma de ángulo cerrado puede provocar pérdida permanente de la visión.

El tratamiento primario consiste en interrumpir la hidroclorotiazida lo antes posible. Puede ser conveniente considerar un tratamiento farmacológico o quirúrgico inmediato si la presión intraocular permanece fuera de control. Los factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir antecedentes de alergia a las sulfonamidas o la penicilina.

### 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).

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

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

###### Otros agentes antihipertensivos

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

###### Litio

Se han detectado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar aún más los niveles de litio y aumentar el riesgo de toxicidad por litio con inhibidores de la ECA.

El uso de enalapril/hidroclorotiazida con litio no es recomendable, pero si la combinación fuera necesaria, se debe realizar el seguimiento riguroso de los niveles séricos de litio (ver sección 4.4.).

##### **Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2)**

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

La administración conjunta de AINEs (incluidos los inhibidores de la COX-2) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II o inhibidores de la ECA ejercen un efecto aditivo sobre el incremento del potasio sérico y pueden provocar el deterioro de la función renal. Estos efectos suelen ser reversibles. En raras ocasiones, se puede producir insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con función renal alterada (por ejemplo, los pacientes ancianos o que están con depleción de volumen, incluidas las relativas al tratamiento con diuréticos).

##### **Enalapril maleato**

###### Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio

Los inhibidores de la ECA reducen 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. ej. eplerenona, espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio pueden provocar un aumento significativo del potasio sérico. Además, se debe tener precaución 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 debido a hipopotasemia confirmada, se deben utilizar con precaución y con monitorización frecuente del potasio sérico (ver sección 4.4.).

### Ciclosporina

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

### Heparina

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

### Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) con inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén

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).

### Diuréticos (tiazidas o diuréticos del asa)

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

### Antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y anestésicos

El uso concomitante de ciertos anestésicos, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con inhibidores de la ECA puede producir una disminución adicional de la presión arterial (ver sección 4.4).

### Simpaticomiméticos

Los simpaticomiméticos pueden reducir los efectos antihipertensivos de los inhibidores de la ECA.

### Antidiabéticos

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

### Alcohol

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

### Ácido acetilsalicílico, trombolíticos y $\beta$ -bloqueantes

Enalapril se puede administrar concomitantemente sin peligro con ácido acetil salicílico (a dosis cardiológicas), trombolíticos y  $\beta$ -bloqueantes.

### Oro

Reacciones nitritoides (los síntomas incluyen enrojecimiento facial, náuseas, vómitos e hipotensión) se han notificado en raras ocasiones en pacientes en tratamiento con oro inyectable (aurotiomalato de sodio) y tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA incluyendo enalapril.

### Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema

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

El uso concomitante de IECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (p. ej. sirolimus,

everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede conducir a un aumento del riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

### **Hidroclorotiazida**

#### Relajantes musculares no despolarizantes

Las tiazidas pueden aumentar la capacidad de respuesta a tubocurarina.

#### Alcohol, barbitúricos, antidepresivos, opiáceos o analgésicos

Se puede producir potenciación de la hipotensión ortostática.

#### Antidiabéticos (medicamentos orales e insulina)

El tratamiento con tiazidas puede influir en la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis del medicamento antidiabético (ver secciones 4.4 y 4.8). La metformina se debe usar con precaución debido al riesgo de acidosis láctica inducido por un posible fallo de la función renal relacionado con la hidroclorotiazida.

#### Colestiramina y resinas de colestipol

La absorción de hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio aniónico. Las dosis únicas de colestiramina o resinas de colestipol se unen a hidroclorotiazida y reducen su absorción en el tracto gastrointestinal hasta en un 85 y 43 por ciento, respectivamente.

#### Medicamentos afectados por alteraciones en el potasio sérico

Se recomienda una monitorización periódica del potasio sérico y ECG cuando se administra enalapril/hidroclorotiazida con medicamentos afectados por las alteraciones del potasio sérico (por ejemplo glucósidos digitálicos y antiarrítmicos) y con medicamentos inductores (incluyendo antiarrítmicos) de torsades de pointes (taquicardia ventricular), siendo la hipopotasemia un factor predisponente a torsades de pointes (taquicardia ventricular):

- Antiarrítmicos de clase Ia (por ejemplo quinidina, hidroquinidina, disopiramida, procainamida)
- Antiarrítmicos de clase III (por ejemplo amiodarona, sotalol, dofetilide, ibutilida)
- Algunos antipsicóticos (por ejemplo tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol).
- Otros (por ejemplo bepridil, cisaprida, difemanilo, eritromicina IV, halofantrina, mizolastin, pentamidina, terfenamida, vincamina IV).

#### Glucósidos digitálicos

Hipocaliemia puede sensibilizar o exagerar la respuesta del corazón a los efectos tóxicos de digital (p. ej., aumento de la irritabilidad ventricular).

#### Corticosteroides, ACTH

La intensificación de depleción de electrolitos, en particular hipopotasemia.

#### Kaliuréticos diuréticos (por ejemplo, furosemida), carbenoxolona, o abuso de laxantes

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

#### Aminas presoras (por ejemplo, noradrenalina)

El efecto de las aminas presoras puede estar disminuido.

#### Citostáticos (por ejemplo, ciclofosfamida, metotrexato)

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

#### Otros medicamentos antihipertensivos

Efecto aditivo.

#### Medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota (probenecid, sulfipirazona y alopurinol)

Puede ser necesario un ajuste de la dosis de medicamentos uricosúricos ya que hidroclorotiazida puede aumentar el nivel de ácido úrico sérico. El aumento de la dosis de probenecid o sulfipirazona puede ser necesario. La coadministración de una tiazida puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

#### Agentes anticolinérgicos (por ejemplo atropina, biperideno)

Aumento de la biodisponibilidad de los diuréticos tipo tiazida por disminuir la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciado del estómago.

#### Salicilatos

En caso de altas dosis de salicilatos, hidroclorotiazida puede aumentar el efecto tóxico de los salicilatos en el sistema nervioso central.

#### Metildopa

Hay estudios aislados de anemia hemolítica producida con el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.

#### Ciclosporina

El tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y complicaciones del tipo de la gota.

#### Sales cálcicas y vitamina D

Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar los niveles cálcicos en suero debido a la disminución en su excreción. Si se deben prescribir suplementos cálcicos, los niveles cálcicos séricos se deben controlar y la dosis de calcio debe ajustarse adecuadamente.

#### Interacciones con las pruebas de laboratorio

Debido a sus efectos en el metabolismo del calcio, las tiazidas pueden interferir con las pruebas de la función paratiroidea (ver sección 4.4).

#### Carbamazepina

Riesgo de hiponatremia sintomática. Se requiere control clínico y biológico.

#### Medios de contraste con yodo

En caso de deshidratación inducida por diuréticos, hay un aumento del riesgo de fallo renal, especialmente con altas dosis del producto yodado.

Los pacientes se deben rehidratar antes de su administración.

#### Anfotericina B (parenteral)

Hidroclorotiazida puede aumentar el desequilibrio electrolítico, particularmente la hipopotasemia.

#### Población pediátrica

Sólo se han realizado estudios de interacción en adultos.

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

#### Embarazo

##### *Inhibidores ECA*

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

La evidencia epidemiológica respecto al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a los inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no es concluyente; sin embargo, no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. A menos que se considere esencial la continuación con el tratamiento del inhibidor de la ECA, las pacientes que estén planeando un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que dispongan de un perfil de seguridad establecido para su utilización durante el embarazo. Cuando se confirme un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA y, en caso apropiado, se debe iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre de embarazo induce toxicidad en el feto humano (descenso de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad en recién nacidos (insuficiencia renal, hipotensión, hipercalcemia) (ver también sección 5.3). Si la exposición al inhibidor de la ECA ha ocurrido durante el segundo trimestre de embarazo, se recomienda realizar revisiones por ultrasonido de la función renal y del cráneo. Los niños cuyas madres han tomado inhibidores de la ECA, deben ser observados cuidadosamente por si presentan hipotensión (ver también las secciones 4.3 y 4.4).

#### *Hidroclorotiazida*

Existen datos limitados con hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes. Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Basándose en el mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida su uso durante el segundo y tercer trimestre de embarazo puede comprometer la perfusión feto-placentaria y puede causar efectos fetales y neonatales tales como ictericia, alteración del balance electrolítico y trombocitopenia.

Hidroclorotiazida no se debe utilizar para el edema gestacional, hipertensión gestacional o preeclampsia debido al riesgo de disminución en el volumen plasmático y de hipoperfusión placentaria, sin efectos beneficiosos en el curso de la enfermedad.

Hidroclorotiazida no debe utilizar en casos de hipertensión esencial en mujeres embarazadas excepto en situaciones raras donde no se puede utilizar ningún otro tratamiento.

#### Lactancia

##### *Enalapril*

Los 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 recomendado en madres de recién nacidos prematuros y durante las primeras semanas después del parto, debido al riesgo hipotético de efectos renales y cardiovasculares y porque no hay suficiente experiencia clínica. En el caso de niños mayores, el uso de enalapril/hidroclorotiazida en madres lactantes se debe considerar si es necesario para la madre y si observa algún acontecimiento adverso en el niño.

##### *Hidroclorotiazida*

Hidroclorotiazida se excreta en leche materna en pequeñas cantidades. Las tiazidas en altas dosis causan diuresis intensa y pueden inhibir la producción de leche. El uso de enalapril/hidroclorotiazida durante la lactancia no está recomendado. Si se utiliza enalapril/hidroclorotiazida durante la lactancia, la dosis debe ser la menor posible.

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

Se debe tener en cuenta que ocasionalmente puede aparecer mareos o fatiga al conducir vehículos o utilizar maquinaria (ver sección 4.8).

#### **4.8. Reacciones adversas**

Enalapril/hidroclorotiazida son normalmente bien tolerados. En los estudios clínicos, los efectos secundarios generalmente han sido leves y transitorios, y en la mayoría de los casos no han requerido la interrupción de la terapia.

Los efectos secundarios más comunes informados durante el estudio clínico con enalapril/hidroclorotiazida fueron dolor de cabeza y tos.

Se han notificado los siguientes efectos no deseados para enalapril/hidroclorotiazida, enalapril solo o hidroclorotiazida sola durante estudios clínicos o después de comercializar el medicamento incluyen:

Muy frecuentes	( $\geq 1/10$ ),
frecuentes	( $\geq 1/100$ , hasta $< 1/10$ ),
poco frecuentes	( $\geq 1/1.000$ hasta $< 1/100$ ),
raros	( $\geq 1/10.000$ hasta $< 1/1.000$ ),
muy raros	( $< 1/10.000$ ),
No conocida	(no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

**Tabla 1: Efectos no deseados con enalapril maleato/hidroclorotiazida**

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro	Muy raro	No conocido
<i>Infecciones e infestaciones</i>			Sialadenitis			
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)</i>						Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			Anemia (incluyendo anemia aplásica y hemolítica)	Neutropenia, disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, trombocitopenia, agranulocitosis, depresión de la médula ósea, leucopenia, pancitopenia, linfadenopatía, enfermedades autoinmunes		
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>				Reacción anafiláctica		
<i>Trastornos endocrinos</i>						Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

						(SIADH)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		Hipocaliemia, aumento del colesterol, aumento de triglicéridos, hiperuricemia	Hipoglucemia (ver sección 4.4), hipomagnesemia, gota*, trastornos del equilibrio electrolítico, incluyendo hiponatremia.	Aumento de la glucosa en la sangre	Hipercalcemia (ver sección 4.4)	
<b>Trastornos del sistema nervioso y psiquiátricos</b>		Dolor de cabeza, síncope, alteración del gusto, depresión	Confusión, somnolencia, insomnio, nerviosismo, parestesia, vértigo, disminución de la libido*, inquietud	Alteraciones del sueño, trastornos del sueño, paresia (debido a la hipopotasemia)		
<b>Trastornos oculares</b>	Visión borrosa		Trastornos de acomodación transitorios, xantopsia.			
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>			Tinnitus			
<b>Trastornos cardiacos y vasculares</b>	Mareos	Hipotensión, hipotensión ortostática, alteraciones del ritmo cardiaco, angina de pecho, taquicardia	Enrojecimiento, palpitaciones, vasculitis necrosante, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular <sup>&amp;</sup> , posiblemente secundario a hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4)	Fenómeno de Raynaud		
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Tos	Disnea	Rinorrea, dolor de garganta y ronquera, broncoespasmo/asma	Infiltrados pulmonares, dificultad respiratoria (incluyendo neumonitis y edema pulmonar), rinitis, alveolitis alérgica /		

				neumonía eosinofílica		
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Náuseas	Diarrea, dolor abdominal	Íleo, pancreatitis, vómitos, dispepsia, estreñimiento, anorexia, irritación gástrica, boca seca, úlcera péptica, flatulencia*	Estomatitis/ulceraciones aftosas, glositis	Angioedema intestinal	
<b>Trastornos hepatobiliares</b>				Insuficiencia hepática, necrosis hepática (puede ser mortal), la hepatitis - ya sea hepatocelular o colestásica, ictericia, colecistitis (en particular en pacientes con colelitiasis preexistente)		
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Erupción cutánea (exantema) hipersensibilidad/angioedema: se ha comunicado angioedema de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe (ver sección 4.4).	Sudoración, prurito, urticaria, alopecia, fotosensibilización	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, necrólisis epidérmica tóxica, púrpura, lupus eritematoso cutáneo, eritrodermia, pénfigo		Se ha detectado un complejo de síntomas que puede incluir algunos o todos los siguientes: fiebre, serositis, vasculitis, mialgia / miositis, artralgia / artritis, ANA positivo, velocidad de sedimentación globular aumentada, eosinofilia y leucocitosis. Pueden producirse erupción cutánea,



						fotosensibilidad y otras manifestaciones dermatológicas
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		Calambres musculares †	Artralgia*			
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			Disfunción renal, insuficiencia renal, proteinuria	Oliguria, nefritis intersticial		
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>			Impotencia	Ginecomastia		
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Astenia	Dolor en el pecho, fatiga	Malestar general, fiebre			
<b>Exploraciones complementarias</b>		Hipercaliemia, aumento de la creatinina sérica	Aumentos de urea en sangre, hiponatremia	Elevaciones de las enzimas hepáticas, el aumento de la bilirrubina sérica		

&Las tasas de incidencia fueron comparables a las de los grupos de placebo y control activo en los ensayos clínicos.

\*Solo se han observado con dosis de hidroclorotiazida de 12,5 mg y 25 mg.

†La clasificación de la frecuencia de los calambres musculares como frecuentes se refiere a dosis de hidroclorotiazida de 12,5 mg y 25 mg, mientras que la frecuencia de estos acontecimientos es poco frecuente para las dosis de hidroclorotiazida de 6 mg.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Cáncer de piel no melanoma: en base a 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 relacionados con hidroclorotiazida**

*Reacciones adversas no mencionadas anteriormente*

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Glucosuria.

#### Trastornos del sistema nervioso:

Disminución del apetito, mareo ligero.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

#### **4.9. Sobredosis**

No hay información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con enalapril/hidroclorotiazida. El tratamiento es sintomático y de soporte.

El tratamiento con enalapril/hidroclorotiazida se debe interrumpir y observar de muy cerca al paciente.

Las medidas sugeridas incluyen inducción del vómito, la 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

Las características más prominentes de sobredosis reportadas hasta la fecha son hipotensión marcada, que comienza unas seis horas después de la ingestión de comprimidos, concomitante con el bloqueo del sistema renina-angiotensina y estupor. Los síntomas asociados con la sobredosis de inhibidores de la ECA pueden incluir shock circulatorio, alteraciones electrolíticas, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareos, ansiedad y tos. Se han reportado niveles séricos de enalaprilato 100 y 200 veces mayores a los observados normalmente después de dosis terapéuticas después de la ingestión de 300 mg y 440 mg de enalapril maleato, respectivamente.

El tratamiento recomendado de la sobredosis es la infusión intravenosa de solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%). Si se produce hipotensión, el paciente debe ser colocado en posición de shock. Si está disponible, se debe considerar el tratamiento, con una infusión de angiotensina II y de catecolaminas por vía intravenosa. Si la ingestión es reciente, se tomarán medidas destinadas a eliminar enalapril maleato (por ejemplo, emesis, lavado gástrico, administración de absorbentes y sulfato de sodio). Puede extraer enalaprilato de la circulación general por hemodiálisis (ver sección 4.4). El tratamiento con marcapasos está indicado para bradicardia resistente al tratamiento. Los signos vitales, los electrolitos séricos y las concentraciones de creatinina deben ser observados.

##### Hidroclorotiazida

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

En adición a la diuresis esperada, la sobredosis con tiazidas puede producir varios grados de letargia, que pueden progresar hasta un coma dentro de las siguientes horas, con una depresión mínima de la respiración y función cardiovascular, y sin evidencia de cambios en los electrolitos séricos o deshidratación. El mecanismo de la depresión del SNC inducido por tiazidas es desconocido.

Se detectó irritación gastrointestinal así como un aumento del nitrógeno en urea (BUN), especialmente en pacientes con disfunción renal esto puede producir cambios en los electrolitos séricos.

Clínicamente, pueden producirse náuseas, vómitos, hipotensión, calambres, mareos, somnolencia, estados confusionales, poliuria u oliguria hasta el punto de anuria (a través de hipovolemia).

Si también se ha administrado digital, la hipopotasemia puede acentuar las arritmias cardíacas.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: enalapril y diuréticos.

Código ATC: C09B A02

## Mecanismo de acción farmacológico

### ASOCIADO CON ENALAPRIL

Enalapril maleato es la sal enalapril maleato, un derivado de dos aminoácidos, L-alanina y L-prolina. La enzima de conversión de angiotensina (ECA) es una peptidil dipeptidasa que cataliza la conversión de la angiotensina I en la sustancia hipertensora angiotensina II. Después de su absorción, enalapril se hidroliza a enalaprilato, que inhibe la ECA. La inhibición de la ECA produce un descenso de la angiotensina II en plasma, que provoca un aumento de la actividad de la renina plasmática (debido a la supresión de la retroalimentación de la liberación de renina), y una disminución de la secreción de aldosterona. La ECA es idéntica a la quinasa II. Por tanto enalapril también puede bloquear la degradación de bradiquinina, un potente péptido vasodestructor. Sin embargo, aún no se ha determinado el papel de esta acción en los efectos terapéuticos de enalapril.

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.

### ASOCIADO CON HIDROCLOROTIAZIDA

La hidroclorotiazida es un diurético tiazídico que actúa inhibiendo la expulsión de fluidos y como antihipertensivo que incrementa la re-absorción tubular de sodio en el segmento cortical.

Esto aumenta la excreción urinaria de sodio y cloruro y, en menor grado, la excreción de potasio y magnesio, por lo que aumenta la diuresis y ejerce un efecto antihipertensivo.

## Características del tratamiento antihipertensivo

### *Enalapril*

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

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

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

La inhibición efectiva de la actividad de la ECA suele ocurrir de 2 a 4 horas después de la administración de una dosis individual de enalapril por vía oral. Generalmente, la actividad antihipertensiva se inició al cabo de una hora, y la disminución máxima de la presión arterial ocurrió 4 a 6 horas después de la administración. La duración del efecto es dependiente de la dosis. Sin embargo, a las dosis recomendadas los efectos antihipertensivos y hemodinámicos se han mantenido durante por lo menos 24 horas.

En estudios hemodinámicos realizados en pacientes con hipertensión esencial, la disminución de la presión arterial se acompañó de una reducción de la resistencia arterial periférica, con aumento del gasto cardiaco y poco o ningún cambio de la frecuencia cardiaca. Tras la administración de enalapril, el flujo sanguíneo renal aumentó; el índice de filtración glomerular no cambió. No hubo indicios de retención de sodio o agua. Sin embargo, generalmente los índices aumentaron en los pacientes que tenían el índice de filtración glomerular bajo antes del tratamiento.

En estudios clínicos a corto plazo en pacientes diabéticos y no diabéticos con nefropatía, se observaron disminuciones de la albuminuria y de la excreción urinaria de IgG y de proteinuria total después de la administración de enalapril.

Cuando se administra junto con diuréticos de tipo tiazídico, los efectos antihipertensivos de enalapril son, como mínimo, aditivos. Enalapril puede reducir o evitar el desarrollo de la hipocalemia inducida por tiazidas.

#### *Hidroclorotiazida*

El tiempo de aparición de actividad diurética es aproximadamente 2 horas. La actividad diurética alcanza un máximo después de 4 horas y se mantiene durante 6 a 12 horas.

Por encima de ciertas dosis, los diuréticos tiazídicos alcanzan una meseta en términos de efecto terapéutico mientras que los efectos adversos continúan multiplicándose. Cuando el tratamiento es ineficaz, un aumento de dosis por encima de las dosis recomendadas no resulta útil y frecuentemente produce un aumento de las 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. 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 (~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).

#### ASOCIADO CON LA COMBINACIÓN

En estudios clínicos, la administración concomitante de enalapril e hidroclorotiazida reduce la presión sanguínea de forma más significativa que cada sustancia por separado.

La administración de enalapril inhibe el sistema renina-angiotensina-aldosterona y tiende a reducir el potasio inducido por hidroclorotiazida.

La combinación de un inhibidor de la ECA con un diurético tiazídico produce un efecto sinérgico y también disminuye el riesgo de hipocalemia provocado por el diurético sólo.

### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

La coadministración de enalapril e hidroclorotiazida en varias dosis tiene poco o ningún efecto en la biodisponibilidad de estas dos sustancias.

## ASOCIADO CON ENALAPRIL

### Absorción

Enalapril administrado por vía oral se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones séricas máximas en el término de una hora. Basándose en su recuperación en la orina, la fracción de enalapril que se absorbe del enalapril maleato administrado por vía oral es del 60 % aproximadamente. La presencia de alimentos en el tubo digestivo no influye en la absorción oral de enalapril.

### Distribución

Tras la absorción, el enalapril oral se hidroliza rápida y extensamente en enalaprilato, un potente inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina. El enalaprilato alcanza concentraciones máximas en el suero 3 a 4 horas después de una dosis oral de enalapril maleato. La semivida eficaz para la acumulación de enalaprilato después de varias dosis de enalapril se alcanzó después de 4 días de tratamiento.

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

### Lactancia

Después de una dosis única por vía oral de 20 mg en cinco mujeres después del parto, el nivel medio de enalapril en leche fue de 1,7 µg/L (rango de 0,54 a 5,9 µg/L) a las 4 ó 6 horas después de la dosis. El pico medio de enalaprilato fue de 1,7 µg/L (rango de 1,2 a 2,3 µg/L), los picos se produjeron varias veces durante un periodo de 24 horas. Utilizando los datos del nivel máximo de leche, la ingesta máxima estimada de un bebé alimentado exclusivamente con leche materna sería de alrededor del 0,16 % de la dosis ajustada al peso de la madre. Una mujer que ha estado tomando 10 mg diarios de enalapril por vía oral durante 11 meses tiene niveles máximos de enalapril en leche de 2 µg/L 4 horas después de una dosis y los niveles máximos de enalapril fueron de 0,75 µg/L unas 9 horas después de la dosis. La cantidad total de enalapril y enalaprilato medidos en leche durante el periodo de 24 horas fue de 1,44 µg/L y 0,63 µg/L de leche respectivamente. Los niveles de enalaprilato en sangre fueron indetectables (<0,2 µg/L) 4 horas después de una dosis única de enalapril 5 mg en una madre y 10 mg en dos madres, los niveles de enalapril no fueron determinados.

### Biotransformación

Excepto por la conversión en enalaprilato, no hay indicios de un significativo metabolismo de enalapril.

### Eliminación

La excreción de enalaprilato es principalmente renal. Los componentes principales en la orina son enalaprilato, que representa aproximadamente el 40% de la dosis y enalapril intacto (aproximadamente el 20%)

### Insuficiencia renal

La eliminación de enalapril y enalaprilato en pacientes con insuficiencia renal está aumentada. En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina 40-60 ml/min), el ABC de enalaprilato en el estado de equilibrio fue aproximadamente 2 veces superior al de pacientes con función renal normal después de la administración de 5 mg una vez al día. En la insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min), el ABC aumentó aproximadamente 8 veces. La semivida eficaz de enalaprilato después de múltiples dosis de enalapril se prolonga en esta etapa de la insuficiencia renal y el tiempo hasta el estado de equilibrio se retrasa (ver en sección 4.2, Insuficiencia renal).

Enalaprilato puede eliminarse de la circulación general por hemodiálisis. El aclaramiento en diálisis es de 62 ml/min.

## ASOCIADO CON HIDROCLOROTIAZIDA

### Absorción

La absorción oral de hidroclorotiazida es relativamente rápida.

La biodisponibilidad de hidroclorotiazida varía entre un 60% y un 80%. El tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima ( $T_{m\acute{a}x}$ ) varía entre 1,5 y 5 horas, con una media de unas 4 horas.

### Distribución

La unión a proteínas es aproximadamente del 40%.

Se ha comunicado que la semivida plasmática media en individuos en ayunas es de 5 a 15 horas.

### Eliminación

Hidroclorotiazida se elimina rápidamente por el riñón y se excreta inalterada (>95%) en la orina. Al menos un 61% de la dosis oral se elimina inalterada al cabo de 24 horas.

En insuficiencia renal y cardíaca, así como en ancianos, el aclaramiento renal de hidroclorotiazida está reducido, y la semivida de eliminación está aumentada. Los ancianos muestran también concentraciones plasmáticas máximas aumentadas.

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

Los datos preclínicos obtenidos en los estudios de seguridad convencionales, farmacología, toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico no han indicado que exista un riesgo para los seres humanos. Los estudios de toxicidad sobre la reproducción sugieren que enalapril no afecta a la reproducción ni a la fertilidad en ratas, y que carece de efectos teratógenos. En un estudio en el que se administró la medicación en estudio a hembras de rata desde antes del apareamiento hasta el final del periodo gestación, se registró un incremento de la incidencia de muerte de crías durante el periodo de lactancia. Se ha demostrado que enalapril atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche materna.

Se ha demostrado que los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, como clase, son tóxicos para el feto (produce lesión y/o muerte del feto) cuando se administran durante el segundo o tercer trimestre.

La hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria pero no la barrera sangre-cerebro

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

Hidrógeno fosfato cálcico dihidratado

Lactosa monohidrato

Estearato magnésico

Almidón de maíz (sin gluten)

Hidrógeno carbonato sódico

Talco

### **6.2. Incompatibilidades**

No aplicable.

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

3 años.

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

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

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

Los comprimidos se envasan en blísteres de OPA-Al-PVC/Al que están introducidos en una caja de cartón.

Tamaños de envase: 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 50x1, 60, 84, 90, 98, 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

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

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**

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Centro Empresarial Parque Norte  
Edificio Roble  
C/ Serrano Galvache, 56  
28033 Madrid  
España

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

69.906

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

Fecha de la primera autorización: 19/06/2008

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

12/2019

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>