

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dabonal Plus 20 mg/12,5 mg comprimidos

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

Excipientes con efecto conocido: cada comprimido contiene 132,40 mg lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Los comprimidos son alargados, biconvexos, de color amarillo y ranurados en una de sus caras.

La ranura sirve para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión en aquellos pacientes no controlados adecuadamente con un inhibidor de la ECA en monoterapia.

4.2. Posología y forma de administración

Hipertensión

En hipertensión, la dosis habitual es un comprimido, administrado una vez al día. Si es necesario, puede aumentarse la dosis a dos comprimidos administrados una vez al día. Los comprimidos pueden tomarse independientemente de la ingestión de alimentos.

Puede aparecer hipotensión sintomática tras la administración de la dosis inicial de Dabonal Plus, siendo esto más posible en pacientes con depleción de volumen o de sal como resultado de tratamiento diurético previo. El tratamiento diurético debe suspenderse 2-3 días antes del comienzo del tratamiento con Dabonal Plus. Se debe vigilar la función renal y el potasio sérico.

Posología en la 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 o grave) (Ver sección 4.3).

En pacientes con aclaramiento de creatinina > 30 y < 80 ml/min, Dabonal Plus deberá utilizarse sólo tras el ajuste de la dosis de cada uno de los componentes.

Ancianos

En estudios clínicos, la eficacia y tolerancia de enalapril e hidroclorotiazida, administrados concomitantemente, fueron similares en los pacientes hipertensos mayores y en los más jóvenes. En caso de deterioro de la función renal la dosis deberá adecuarse a la misma. (Ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Dabonal Plus en niños.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a enalapril, hidroclorotiazida, o a alguno de los excipientes o a cualquier otro inhibidor de la ECA
- Hipersensibilidad a los fármacos derivados de las sulfonamidas.
- Antecedentes de edema angioneurótico asociado con tratamiento previo con un inhibidor de la ECA
- Angioedema hereditario o idiopático
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min)
- Anuria
- Insuficiencia hepática grave
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6)
- El uso concomitante de Dabonal Plus 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).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Maleato de Enalapril/Hidroclorotiazida

Hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico

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

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

Insuficiencia renal

No se debe administrar Dabonal Plus a pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min y > 30 ml/min), hasta que el ajuste de enalapril haya demostrado la necesidad de las dosis presentes en esta formulación (ver sección 4.2).

Algunos pacientes hipertensos, sin indicios de enfermedad renal preexistente, han presentado aumentos de la urea sanguínea y de la creatinina cuando se les ha administrado enalapril al mismo tiempo que un diurético (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo, Maleato de enalapril, Insuficiencia renal;

Hidroclorotiazida, Insuficiencia renal en la sección 4.4). Si así ocurre, debe interrumpirse la administración de Dabonal Plus. Esta situación puede aumentar la posibilidad de estenosis de la arteria renal subyacente (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo, Maleato de enalapril, Hipertensión renovascular en la sección 4.4).

Hiperpotasemia

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

Litio

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

Maleato de enalapril

Estenosis de la válvula aórtica o mitral/Miocardiopatía hipertrófica

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

Insuficiencia renal

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

Hipertensión renovascular

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

Trasplante de riñón

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

Insuficiencia hepática

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

Neutropenia/Agranulocitosis

En pacientes tratados con inhibidores de la ECA se han comunicado casos de neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones, la neutropenia es rara. Debe utilizarse enalapril con extrema precaución en pacientes con enfermedad del colágeno vascular, sometidos a tratamiento inmunosupresor, tratamiento con alopurinol o procainamida, o que presentan una combinación de estas complicaciones, sobre todo si la función renal estaba alterada

previamente. Algunos de ellos desarrollaron infecciones graves que en unos pocos casos no respondieron al tratamiento antibiótico intenso. Si se emplea enalapril en estos pacientes, hay que considerar la realización periódica de controles de la cifra de leucocitos para informar sobre cualquier signo de infección.

Hipersensibilidad/Edema Angioneurótico

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

Muy raramente, se han comunicado muertes debido a angioedema con edema de laringe o de lengua. Los pacientes con la lengua, glotis o laringe afectados son propensos a experimentar obstrucción de las vías respiratorias, especialmente aquellos con antecedentes de cirugía en las vías respiratorias. Si afecta a la lengua, la glotis o la laringe, puede provocar obstrucción respiratoria, por lo que se debe administrar rápidamente el tratamiento apropiado, que puede incluir una solución de adrenalina al 1:1000 (0,3 ml a 0,5 ml) por vía subcutánea y/o medidas para asegurar una vía aérea adecuada.

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

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

Reacciones anafilactoides durante la desensibilización a himenópteros

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

Reacciones anafilactoides en el curso de aféresis con LDL

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

Pacientes en hemodiálisis

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

Pacientes diabéticos

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).

Tos

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

Cirugía/Anestesia

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

Hiperpotasemia

Se han observado elevaciones en el potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo enalapril. Los factores de riesgo de desarrollar hiperpotasemia incluyen a aquellos con insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad (> 70 años), diabetes, otros acontecimientos concomitantes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica y uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio; o aquellos pacientes que tomen otros fármacos asociados con elevaciones del potasio sérico (p. ej. heparina). El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio, especialmente en pacientes con la función renal alterada, puede producir un incremento significativo del potasio sérico. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, algunas mortales. Si el uso concomitante de enalapril y cualquiera de los fármacos mencionados anteriormente se considera necesario éstos deben utilizarse con precaución y control frecuente del potasio 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).

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.

Litio

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

Población pediátrica

Hay limitada experiencia sobre la seguridad y eficacia en niños hipertensos > 6 años, pero no hay experiencia en otras indicaciones. Hay limitados datos disponibles sobre la farmacocinética en niños menores de 2 meses. No se recomienda enalapril en niños en otra indicación distinta a la hipertensión. No se recomienda enalapril en recién nacidos y pacientes pediátricos con filtración glomerular <30 ml/min/1,73 m², ya que no hay datos disponibles.

Embarazo

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

embarazo. Cuando se confirme el embarazo, el tratamiento con los inhibidores de la ECA debe interrumpirse inmediatamente y, si es apropiado, deberá iniciarse un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Diferencias étnicas

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

Hidroclorotiazida

Insuficiencia renal

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

Hepatopatía

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

Efectos metabólicos y endocrinos

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede requerirse un ajuste de la dosis de los fármacos antidiabéticos, incluida la insulina. Durante el tratamiento con tiazidas puede manifestarse diabetes mellitus latente (ver sección 4.5).

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

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

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

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

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

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

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

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

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.

Prueba antidopaje

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

Hipersensibilidad

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

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

Advertencia sobre 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

Otros fármacos antihipertensivos

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

Litio

Durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA, se han comunicado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos con inhibidores de la ECA puede producir un aumento adicional de las concentraciones de litio y potenciar el riesgo de toxicidad por litio

No se recomienda el uso de Dabonal Plus con litio, pero si la combinación se considera necesaria, se deberán vigilar cuidadosamente las concentraciones séricas de litio (ver sección 4.4).

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

La administración crónica de AINE (incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2) puede reducir el efecto antihipertensivo de un inhibidor de la ECA o puede disminuir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de los diuréticos.

Los AINEs (incluyendo los inhibidores de la COX-2) y los inhibidores de la ECA tienen un efecto adicional sobre el incremento del potasio sérico y pueden provocar un deterioro de la función renal. Estos efectos generalmente son reversibles. Raramente puede producirse insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con función renal comprometida como ancianos o pacientes deshidratados que tienen depleción de volumen, incluyendo aquellos en tratamiento con diuréticos).

Maleato de Enalapril

Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio

Los inhibidores de la ECA reducen la pérdida de potasio inducida por los diuréticos. Los diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, eplerenona triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio pueden producir incrementos significativos del potasio sérico. Si está indicado el uso concomitante debido a una demostrada hipopotasemia, deben utilizarse con precaución y con frecuente monitorización del potasio sérico(ver sección 4.4).

Diuréticos (tiazida o diuréticos del asa)

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

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona

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).

Antidepresivos tricíclicos/Antipsicóticos/Anestésicos/Estupefacientes

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

Simpaticomiméticos

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

Antidiabéticos

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

Alcohol

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

Ácido acetilsalicílico, trombolíticos y betabloqueantes

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

Oro

Con escasa frecuencia se han comunicado reacciones nitritoides (los síntomas incluyen rubor facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes en tratamiento con oro inyectable (aurotiomalato sódico) y en tratamiento concomitante con un inhibidor de la ECA, incluido enalapril.

Hidroclorotiazida

Relajantes musculares no despolarizantes

Las tiazidas pueden aumentar la sensibilidad a la tubocurarina.

Alcohol, barbitúricos o analgésicos opioides

Se puede producir la potenciación de la hipotensión ortostática.

Fármacos antidiabéticos (fármacos orales e insulina)

Puede requerirse ajuste de dosis del fármaco antidiabético (ver sección 4.8).

Resinas de colestiramina y colestipol

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

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

Riesgo elevado de torsades de pointes.

Glucósidos digitálicos

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

Corticoesteroides, ACTH

Reducción intensa de electrolitos, principalmente hipopotasemia.

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

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

Aminas hipertensoras (p. ej., noradrenalina)

El efecto de las aminas hipertensoras puede estar disminuido.

Citostáticos (p. ej., ciclofosfamida, metotrexato)

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Inhibidores de la ECA

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

La evidencia epidemiológica en relación al riesgo de tetratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. A menos que el tratamiento continuado con inhibidores de la ECA se considere esencial, las pacientes que planeen un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo. Cuando se confirme el embarazo, el tratamiento con los inhibidores de la ECA debe interrumpirse inmediatamente y, si es apropiado, deberá iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición al tratamiento con inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestres del embarazo produce toxicidad para el feto humano (descenso de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad en recién nacidos (insuficiencia renal, hipotensión, hipotasiemia). (Ver sección 5.3).

Si la exposición a inhibidores de la ECA ha ocurrido durante el segundo trimestre del embarazo, se recomienda hacer una revisión ecográfica de la función renal y del cráneo. Los niños cuyas madres hayan tomado inhibidores de la ECA deben ser observados estrechamente en relación a hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Hidroclorotiazida:

Hay limitada experiencia con el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes. Hidroclorotiazida atraviesa la barrera placenta. En base al mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre del embarazo pueden comprometer la perfusión placentofetal y pueden 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 relacionados 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

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 Dabonal Plus 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 Dabonal Plus en una madre lactante si este tratamiento es necesario para la madre y si se observa al niño en busca de 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 Dabonal Plus durante la lactancia. Si Dabonal Plus se usa durante la lactancia, las dosis deben mantenerse lo más bajas posible.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe tener en cuenta que ocasionalmente se pueden producir mareos o cansancio al conducir vehículos o utilizar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Enalapril/Hidroclorotiazida

Las reacciones adversas comunicadas para Dabonal Plus incluyen:

[Muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100, <1/10); poco frecuentes (>1/1.000, <1/100); raras (>1/10.000, <1/1.000); muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)]

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

poco frecuentes: anemia (incluyendo anemia aplásica y hemolítica)

raras: neutropenia, descenso de la hemoglobina, descenso del hematocrito, trombocitopenia, agranulocitosis, depresión de la médula ósea, leucopenia, pancitopenia, linfadenopatía, enfermedades autoinmunes

Trastornos endocrinos:

no conocidas: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

frecuentes: hipopotasiemia, aumento del colesterol, aumento de los triglicéridos, hiperuricemia

poco frecuentes: hipoglucemia (ver sección 4.4), hipomagnesiemia, gota*

raras: aumento de la glucosa en sangre muy raras: hipercalcemia (ver sección 4.4).

Trastornos del sistema nervioso:

frecuentes: cefalea, síncope, alteración del gusto

poco frecuentes: confusión, somnolencia, insomnio, parestesia, vértigo,

raras: parálisis (debido a hipopotasiemia).

Trastornos psiquiátricos:

frecuentes: depresión

poco frecuentes: nerviosismo, líbido disminuida*

raras: sueños anormales, trastornos del sueño.

Trastornos oculares:

muy frecuentes: visión borrosa

frecuencia no conocida: derrame coroideo

Trastornos del oído y del laberinto:

poco frecuentes: acúfenos.

Trastornos cardiacos y vasculares:

muy frecuentes: mareos

frecuentes: hipotensión, hipotensión ortostática, trastornos del ritmo cardiaco, angina de pecho, taquicardia

poco frecuentes: rubor, palpitaciones, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, posiblemente secundario a una excesiva hipotensión en pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4)

raras: fenómeno de Raynaud

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

muy frecuentes: tos

frecuentes: disnea

poco frecuentes: rinorrea, dolor de garganta y ronquera, broncoespasmo/asma

raras: infiltrados pulmonares, malestar respiratorio (incluyendo neumonía y edema pulmonar),

rinitis, alveolitis alérgica/neumonía eosinofílica.

muy rara: 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, irritación gástrica, boca seca, úlcera péptica, flatulencia*

raras: estomatitis/aftas, glositis

muy raras: angioedema intestinal

Trastornos hepato biliares:

raras: insuficiencia hepática, necrosis hepática (que puede ser mortal), hepatitis - hepatocelular o colestásica, ictericia, colecistitis (en particular en pacientes con colelitiasis preexistente).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

frecuentes: erupción cutánea (exantema)

hipersensibilidad/edema angioneurótico: se ha comunicado edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe (ver sección 4.4).

poco frecuentes: diaforesis, prurito, urticaria, alopecia

raras: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, necrólisis epidérmica tóxica, púrpura, lupus eritematoso cutáneo, eritroderma, pénfigo

Se ha observado un complejo sintomático que puede incluir alguna de las siguientes reacciones: fiebre, serositis, vasculitis, mialgia/miositis, artralgia/artritis, prueba de anticuerpos antinucleares positiva, aumento de la velocidad de sedimentación globular, eosinofilia y leucocitosis. También puede producirse erupción, fotosensibilidad u otras manifestaciones cutáneas.

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 musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos:

frecuentes: calambres musculares †

poco frecuentes: artralgia *

Trastornos renales y urinarios:

poco frecuentes: disfunción renal, insuficiencia renal, proteinuria

raras: oliguria, nefritis intersticial

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

poco frecuentes: impotencia

raras: ginecomastia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

muy frecuentes: astenia, frecuentes: dolor torácico, fatiga

poco frecuentes: malestar general, fiebre.

Exploraciones complementarias:

frecuentes: hiperpotasemia, aumentos en la creatinina sérica

poco frecuentes: aumentos en la urea sanguínea, hiponatremia

raras: aumentos de las enzimas hepáticas, aumentos de la bilirrubina sérica,

* Sólo se observa con dosis de hidroclorotiazida de 12,5 mg y 25 mg, como se encuentra en Dabonal plus

† La frecuencia de los espasmos musculares como "frecuente" se aplica a las dosis de hidroclorotiazida de 12,5 mg y 25 mg, como se encuentra en Dabonal Plus.

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; website, www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

No se dispone de información específica en cuanto al tratamiento de la sobredosis de Dabonal Plus. El tratamiento es sintomático y de soporte. Deberá suspenderse el tratamiento con Dabonal Plus y vigilar al paciente estrechamente. Las medidas sugeridas son la inducción del vómito, la administración de carbón vegetal activado, y la administración de un laxante si la ingestión es reciente, y la corrección de la deshidratación, el desequilibrio electrolítico y la hipotensión mediante los procedimientos

Maleato de enalapril

Las características más importantes de la sobredosis comunicadas hasta ahora son una hipotensión intensa, que empieza unas seis horas después de la ingestión de los comprimidos, asociada al bloqueo del sistema renina-angiotensina y estupor. Los síntomas asociados a la sobredosis de inhibidores de la ECA pueden incluir shock circulatorio, trastornos electrolíticos, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitations, bradicardia, mareos, ansiedad y tos. Después de la ingestión de 300 y 440 mg de maleato de enalapril se han comunicado niveles séricos de enalaprilato 100 y 200 veces superiores, respectivamente, a los que suelen observarse después de dosis terapéuticas.

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

Hidroclorotiazida

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Enalapril y diuréticos, Código ATC: C09BA02

Enalapril/hidroclorotiazida es una formulación de un inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina (enalapril) y un diurético (hidroclorotiazida), que es eficaz en el tratamiento de la hipertensión. La enzima de conversión de angiotensina (ECA) es una peptidil dipeptidasa que cataliza la conversión de la angiotensina I a 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 (al suprimir la retroinhibición de la liberación de renina), y una disminución de la secreción de aldosterona.

La ECA es idéntica a la cininasa II. Por tanto, enalapril/hidroclorotiazida también puede bloquear la degradación de bradicinina, un potente péptido vasodepresor. Sin embargo, aún no se ha determinado la importancia de éste en los efectos terapéuticos de enalapril/hidroclorotiazida.

Aunque se cree que el mecanismo por el que enalapril/hidroclorotiazida disminuye la presión arterial es principalmente la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, enalapril/hidroclorotiazida tiene acción antihipertensiva aún en pacientes con hipertensión con renina baja.

La administración de enalapril/hidroclorotiazida 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/hidroclorotiazida no se ha asociado con un aumento rápido de la presión arterial.

La inhibición efectiva de la actividad de la ECA suele ocurrir 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 con enalapril 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 cardíaco y poco o ningún cambio de la frecuencia cardíaca. Tras la administración de enalapril,

aumentó el flujo sanguíneo renal; el índice de filtración glomerular no cambió. No hubo indicios de retención de sodio o de agua. Sin embargo, generalmente los índices aumentaron en pacientes que tenían el índice de filtración glomerular bajo antes del tratamiento.

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

La hidroclorotiazida es un diurético y un agente hipotensor que aumenta la actividad de la renina plasmática.

En estudios clínicos, el grado de reducción de la presión arterial observado con la combinación de enalapril e hidroclorotiazida fue mayor que el observado con cada componente individual administrado solo. Además, el efecto antihipertensivo de enalapril/hidroclorotiazida se mantuvo durante al menos 24 horas. El enalapril puede reducir la pérdida de potasio asociada a hidroclorotiazida.

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

Enalapril

Enalapril administrado por vía oral se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones séricas máximas en el término 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. La presencia de alimentos en el tubo digestivo no influye en la absorción oral de enalapril.

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 4 horas después de una dosis oral de enalapril. La semivida eficaz para la acumulación de enalaprilato después de varias dosis de enalapril oral es de 11 horas. En sujetos con función renal normal, las concentraciones séricas de enalaprilato alcanzaron su estado de equilibrio después de 4 días de tratamiento.

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

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

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 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 sección 4.2). Enalaprilato puede eliminarse de la circulación general por hemodiálisis. El aclaramiento en diálisis es de 62 ml/min.

Lactancia

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

Una mujer que ha estado tomando 10 mg al día de enalapril oral durante 11 meses presentó concentraciones máximas de enalapril en la leche de 2 μ g/l 4 horas después de la administración de la dosis y concentraciones máximas de enalaprilato de 0,75 μ g/l aproximadamente 9 horas después de la administración de la dosis. La cantidad total de enalapril y enalaprilato medidos en la leche durante el periodo de 24 horas fue de 1,44 μ g/l y 0,63 μ g/l de leche, respectivamente. Las concentraciones de enalaprilato en leche fueron indetectables (<0,2 μ g/l) 4 horas después de una dosis única de 5 mg de enalapril en una madre y de 10 mg en dos madres; los niveles de enalapril no se determinaron.

Hidroclorotiazida

Cuando se miden sus concentraciones plasmáticas durante 24 horas por lo menos, su semivida plasmática varía entre 5,6 y 14,8 horas. Hidroclorotiazida no es metabolizada, sino que se elimina rápidamente por vía renal. 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.

Enalapril/Hidroclorotiazida

La administración concomitante de dosis múltiples de enalapril y de hidroclorotiazida tiene poco o ningún efecto sobre la biodisponibilidad de estos fármacos. El comprimido combinado es bioequivalente a la administración concomitante de los dos fármacos por separado.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Hidrogenocarbonato de sodio (E-500)
Almidón de maíz
Almidón de maíz pregelatinizado
Estearato de magnesio (E-470b)
Óxido de hierro amarillo (E-172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Dabonal Plus se acondiciona en blisters de aluminio/aluminio y se presenta en envases de 28 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna 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

Dari Pharma, S.L.U.
Gran Via Carles III, 98, piso 10
08028 Barcelona – España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Registro: 59.290

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

Enero 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2022

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