

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Enalapril/Hidroclorotiazida Mylan 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 132,40 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Los comprimidos son amarillos, alargados de caras biconvexas, con ranura en una de ellas.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes en los que el tratamiento combinado es adecuado (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Hipertensión arterial:

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. Puede aparecer hipotensión sintomática tras la administración de la dosis inicial de enalapril/hidroclorotiazida, siendo esto más posible en pacientes con depleción de volumen o de sal. El tratamiento diurético debe suspenderse 2-3 días antes del comienzo del tratamiento con enalapril/hidroclorotiazida.

Dosificación en insuficiencia renal:

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

En pacientes con aclaramiento de creatinina superior a 30 y menor de 80 ml/min, enalapril/hidroclorotiazida deberá utilizarse solo cuando el ajuste de las dosificaciones de cada componente haya demostrado la necesidad de las dosis presentes en el comprimido combinado.

La dosis inicial recomendada de enalapril maleato, cuando se utiliza solo, para insuficiencia renal leve es de 5-10 mg.

Uso en pacientes de edad avanzada:

En los estudios clínicos realizados, la eficacia y tolerancia del enalapril maleato e hidroclorotiazida, administrados concomitantemente, fueron similares en los pacientes hipertensos tanto de edad avanzada como en los más jóvenes.

Niños: No se ha establecido su seguridad y eficacia en niños.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a enalapril maleato, a las hidroclorotiazidas, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min).
- Anuria.
- Antecedentes de edema angioneurótico relacionado con tratamiento previo de un inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina (ECA).
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Hipersensibilidad a otros fármacos derivados de la sulfonamida.
- Segundo y tercer trimestre de embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Insuficiencia hepática grave.
- El uso concomitante de enalapril/hidroclorotiazida con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.4 y 5.1). –
- Uso concomitante con sacubitrilo/valsartán. El tratamiento con enalapril/hidroclorotiazida no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitrilo/valsartán (ver secciones 4.4 y 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Enalapril maleato – Hidroclorotiazida

Hipotensión y desequilibrio fluido-electrolítico

La hipotensión sintomática es rara en pacientes con hipertensión no complicada. En pacientes hipertensos tratados con enalapril-hidroclorotiazida la hipotensión sintomática es más probable que ocurra si el paciente tiene depleción de volumen - debido, por ejemplo, a tratamiento con diuréticos, dietas restrictivas en sal, diarrea o vómitos (ver secciones 4.5 y 4.8). En dichos pacientes debe realizarse a intervalos regulares una determinación periódica de los electrolitos séricos. Se debe prestar especial atención a los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular en los que una disminución excesiva de la presión arterial podría ocasionar infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. En pacientes hipertensos con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión sintomática.

Si aparece hipotensión, se debe colocar al paciente en decúbito supino y, si es necesario, administrarle una infusión intravenosa de solución salina isotónica. Si aparece hipotensión temporal, esta no constituye una contraindicación para dosis posteriores. Tras haber restaurado un volumen sanguíneo y presión arterial generalmente puede continuarse el tratamiento.

Insuficiencia renal

No se debe administrar enalapril/hidroclorotiazida a pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina menor de 80 ml/min y mayor de 30 ml/min) hasta que el ajuste de las dosificaciones de cada componente haya demostrado la necesidad de las dosis presentes en el comprimido combinado (ver sección 4.2).

Algunos pacientes con hipertensión y sin enfermedad renal previa aparente han presentado pequeñas elevaciones temporales de la urea en sangre y de la creatinina sérica cuando se les ha administrado enalapril concomitantemente con un diurético. Si esto ocurre durante el tratamiento con enalapril/hidroclorotiazida debe suspenderse esta combinación. Esta situación puede aumentar la posibilidad de estenosis de la arteria renal subyacente (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo, enalapril maleato, hipertensión renovascular, en la sección 4.4).

El uso concomitante de enalapril/hidroclorotiazida con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver sección 4.3).

Hiperpotasemia

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

Litio

Generalmente no se recomienda la administración de litio con diuréticos e inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (ver sección 4.5).

Lactosa y sodio

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Enalapril maleato

Estenosis aórtica/Miocardiopatía hipertrófica

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

Insuficiencia renal

Se ha comunicado insuficiencia renal en asociación con enalapril y ha sido 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 cuando se asocia al tratamiento con enalapril, la insuficiencia renal es habitualmente reversible.

Hipertensión renovascular

Hay un mayor riesgo de hipotensión e insuficiencia renal cuando los pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria de un único riñón funcionante, son tratados con inhibidores de la ECA. Puede ocurrir cierta pérdida de la función renal con pequeñas variaciones de la creatinina sérica. En estos pacientes, el tratamiento debe iniciarse bajo estricta supervisión médica y monitorización de la función renal.

Trasplante de riñón

No hay experiencia sobre la administración de enalapril en pacientes con trasplante renal reciente. El tratamiento con enalapril no se recomienda.

Pacientes en hemodiálisis

El uso de enalapril no está indicado en pacientes que requieren diálisis por insuficiencia renal. Se han notificado reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alto flujo (por ejemplo AN69*) y tratados al mismo tiempo con un inhibidor de la ECA. En estos casos, debe considerarse la posibilidad de utilizar un tipo diferente de membrana de diálisis o una clase diferente de agente antihipertensivo.

Insuficiencia hepática

Raramente, los inhibidores de la ECA se han asociado con un síndrome que comienza con ictericia colestásica o hepatitis y progresa a necrosis hepática fulminante y (en ocasiones) muerte. El mecanismo de este síndrome no se conoce. Los pacientes que reciben inhibidores de la ECA que desarrollan ictericia o elevaciones marcadas de las enzimas hepáticas deben suspender el tratamiento y recibir adecuado seguimiento médico (ver Advertencias y precauciones especiales de uso, Hidroclorotiazida, enfermedad 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 vascular del colágeno, tratamiento inmunosupresor, tratamiento con alopurinol o procainamida o una combinación de estos factores, sobre todo si hay deterioro de la función renal pre-existente. Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones graves que en unos pocos casos no respondieron al tratamiento antibiótico intensivo. Si se emplea enalapril en estos pacientes, se aconseja el seguimiento periódico de los leucocitos y se debe concienciar a los pacientes para que avisen de cualquier signo de infección.

Hiperpotasemia

Se ha observado elevación en el potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo enalapril. Los IECA pueden causar hiperpotasemia porque inhiben la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser significativo en pacientes con función renal normal. Los factores de riesgo para el desarrollo de hiperpotasemia incluyen a aquellos con insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad (>70 años), diabetes mellitus, otros acontecimientos concomitantes, en particular deshidratación, descompensación cardiaca aguda, acidosis metabólica y uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio, o los pacientes que toman otros fármacos asociados con elevaciones del potasio sérico (por ejemplo, heparina, y cotrimoxazol, llamado también trimetoprima/sulfametoxazol) y en especial antagonistas de la aldosterona o bloqueadores del receptor de la angiotensina. El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, o sustitutos de la sal que contienen potasio, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal, puede conducir a un aumento 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, se recomienda un control periódico del potasio sérico y de la función renal (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, esta solo 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.

Pacientes diabéticos

Los pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina al comenzar con un inhibidor de la ECA deben ser informados de vigilar estrechamente la hipoglucemia, especialmente durante el primer mes de uso combinado.

Hipersensibilidad/Angioedema

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/hidroclorotiazida 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 solo 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).

El uso concomitante de IECA con sacubitrilo/valsartán está contraindicado debido al riesgo elevado de sufrir angioedema. El tratamiento con sacubitrilo/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 sacubitrilo/valsartán (ver las secciones 4.3 y 4.5).

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

Reacciones anafilactoides durante la desensibilización a himenópteros

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 inhibidor de la ECA antes de cada dosis de desensibilización.

Reacciones anafilactoides durante la aféresis de LDL

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

Tos

Se ha comunicado la aparición de tos 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 los IECA debe ser considerada como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

Cirugía y anestesia

En pacientes que van a sufrir cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión, el enalapril bloquea la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensadora de renina. Si apareciese hipotensión y se considerase secundaria a ese mecanismo puede ser corregida por expansión de volumen plasmático.

Embarazo

Inhibidores de la ECA, no debe iniciarse durante el embarazo. A menos que el tratamiento continuado con inhibidores de la ECA se considere esencial, las pacientes que planeen quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo. Cuando se confirme el embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA debe

interrumpirse inmediatamente y se debe iniciar un tratamiento alternativo si se considera apropiado (ver secciones 4.3 y 4.6).

Diferencias étnicas

Al igual que con otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, enalapril es aparentemente menos eficaz para disminuir la presión arterial en las personas de raza negra que en pacientes no negros, 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 los diuréticos adecuados para usar en pacientes con función renal alterada y no son eficaces cuando se presentan valores de aclaramiento de creatinina de 30 ml/min o inferiores (es decir, en la insuficiencia renal moderada o grave).

Enfermedad hepática

Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con alteración de la función hepática o enfermedad hepática progresiva, pues pequeñas alteraciones en el equilibrio hidroelectrolítico pueden desencadenar un coma hepático.

Efectos metabólicos y endocrinos

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede requerirse un ajuste de la dosis de los medicamentos antidiabéticos, incluida la insulina.

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 informó de ningún efecto clínicamente significativo sobre la glucosa, colesterol, triglicéridos, sodio, magnesio o el potasio.

El tratamiento con tiazidas puede provocar 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, el enalapril puede aumentar la excreción urinaria de ácido úrico lo que atenuaría el efecto hiperuricémico de la hidroclorotiazida.

Como con cualquier paciente tratado con diuréticos, deben realizarse determinaciones periódicas de electrolitos séricos a intervalos adecuados.

Las tiazidas (incluyendo hidroclorotiazida) pueden causar desequilibrio hidroelectrolítico (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 trastornos gastrointestinales tales como náuseas y vómitos.

A pesar de que la hipopotasemia se puede desarrollar durante el uso de diuréticos tiazídicos, el tratamiento concomitante con enalapril puede reducir la hipopotasemia inducida por el diurético. El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes que experimentan diuresis potente, en pacientes con una 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 época de calor. El déficit de cloruros es generalmente leve y no suele requerir tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y causar una elevación ligera e intermitente del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una hipercalcemia

marcada puede ser indicio de un hiperparatiroidismo latente. Las tiazidas deben suspenderse antes de las pruebas de función paratiroidea.

Las tiazidas han demostrado aumentar la excreción urinaria de magnesio, que puede resultar en hipomagnesemia.

Advertencia para los deportistas

Se informa a los deportistas que este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control del dopaje como positivo.

Hipersensibilidad

En los pacientes tratados con tiazidas, reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial. Se ha informado exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico con el uso de tiazidas.

Cáncer de piel no-melanoma

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

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

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Enalapril maleato – Hidroclorotiazida

Otros tratamientos antihipertensivos

Pueden aparecer efectos hipotensores aditivos cuando se utiliza el enalapril maleato junto con otros tratamientos antihipertensivos.

El uso concomitante con nitroglicerina y otros nitratos u otros vasodilatadores, puede reducir aún más la presión arterial.

Litio

No se recomienda la administración de litio con diuréticos o inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, pero si la combinación fuera necesaria, se debe realizar un seguimiento cuidadoso de los niveles séricos de litio.

Los fármacos diuréticos e inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina reducen el aclaramiento renal del litio y añaden un alto riesgo de toxicidad por litio. Se han comunicado aumentos reversibles de la concentración de litio y toxicidad. Consulte los prospectos de preparados de litio antes de utilizar éstos.

Antiinflamatorios no esteroideos

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 AINE (incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2) y los inhibidores de la ECA tienen un efecto aditivo sobre el incremento del potasio sérico y pueden provocar un deterioro de la función renal. Estos efectos suelen ser reversibles. En raras ocasiones, puede producirse insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con función renal comprometida (como los ancianos o los pacientes que tienen depleción de volumen, incluyendo aquellos en tratamiento con diuréticos).

Enalapril maleato

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

Inhibidores de la ECA con diuréticos disminuyen la pérdida de potasio inducida por los diuréticos. Aunque el potasio en sangre, en general permanece dentro de los límites normales, se puede producir hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con enalapril. Diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio pueden dar lugar a aumentos significativos en el potasio en sangre. Además, se debe tener cuidado cuando enalapril se administra de forma conjunta con otros medicamentos que aumentan el potasio en sangre, 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 estuviese indicado, se utilizarán con precaución y con un controles frecuentes del potasio en sangre (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.

Cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol)

Los pacientes que toman cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol) de forma concomitante pueden tener un mayor riesgo de hiperpotasemia (ver sección 4.4).

Diuréticos (tiazidas o diuréticos del asa)

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

Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema

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

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

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

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

Antidepresivos tricíclicos/antipsicóticos/anestésicos

El uso concomitante de ciertos medicamentos 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) pueden causar un efecto mayor del descenso de la glucosa en sangre, con el 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 β -bloqueantes

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

Oro

Con escasa frecuencia, se han comunicado reacciones nitritoides (los síntomas incluyen enrojecimiento facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes en tratamiento con oro inyectable (aurotiomato de sodio) y tratamiento concomitante con IECA incluyendo enalapril.

Hidroclorotiazida

Relajantes musculares no despolarizantes

Las tiazidas pueden aumentar la sensibilidad a la tubocurarina.

Alcohol, barbitúricos o analgésicos opioides

Potenciación de la hipotensión ortostática.

Antidiabéticos (orales e insulina)

Puede ser necesario el ajuste de la dosis del antidiabético (ver sección 4.8).

Colestiramina y colestipol

La absorción de hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio iónico. Una dosis única de colestiramina o colestipol fija la hidroclorotiazida y reduce su absorción en el tracto gastrointestinal hasta el 85 y 43% respectivamente.

Medicamentos que provocan prolongación del intervalo QT (por ejemplo, quinidina, procainamida, amiodarona, sotalol)

Aumento del riesgo de torsades de pointes.

Glucósidos digitálicos

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

Corticosteroides, ACTH

Intensificación de la depleción de electrolitos, en particular hipopotasemia.

Diuréticos cal 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 ser disminuido.

Citostáticos (por ejemplo, ciclofosfamida, metotrexato)

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

Cuando se confirme un embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA debe interrumpirse inmediatamente y, si se considera adecuado, se debe iniciar un tratamiento alternativo.

La exposición a los inhibidores ECA durante el segundo y tercer trimestres de embarazo produce toxicidad para el feto humano (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia). (Ver sección 5.3). Se ha producido oligohidramnios materno, probablemente ocasionando un descenso en la función renal fetal, y puede provocar contracturas en las extremidades, deformaciones craneofaciales y desarrollo pulmonar hipoplásico.

Si se ha producido exposición a inhibidores de la ECA desde el segundo trimestre del embarazo, se recomienda hacer una revisión ecográfica de la función renal y del cráneo. Los niños cuyas madres han tomado inhibidores de la ECA deben ser observados estrechamente por si presentan 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 placentaria. En base al mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre del embarazo pueden comprometer la perfusión placentario-fetal 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 relacionado durante el desarrollo de la enfermedad.

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

Lactancia

Enalapril

Los limitados datos farmacocinéticos demuestran muy bajas concentraciones en la leche humana (ver sección 5.2). Aunque estas concentraciones parecen ser clínicamente irrelevantes, no se recomienda el uso de enalapril/hidroclorotiazida en la lactancia de niños prematuros y en las primeras semanas después del parto, debido al hipotético riesgo de efectos cardiovasculares y renales y porque no hay suficiente experiencia clínica. En caso de un lactante más mayor, puede considerarse el uso de enalapril/hidroclorotiazida en una madre que está dando el pecho si este tratamiento es necesario para ella y debe observarse al niño por si aparece cualquier efecto adverso.

Hidroclorotiazida

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Al conducir vehículos o utilizar maquinaria, debe tenerse en cuenta que ocasionalmente pueden aparecer mareos o fatiga. (Ver sección 4.8)

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas comunicadas con enalapril/hidroclorotiazida, enalapril solo o hidroclorotiazida durante los ensayos clínicos o después de que el medicamento se comercializa son:

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).

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).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Poco frecuentes: anemia (incluyendo anemia aplásica y hemolítica).

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

Trastornos endocrinos:

Frecuencia no conocida: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

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

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

Raras: aumento de la glucosa en la sangre.

Muy raras: hipercalcemia (ver sección 4.4).

Sistema nervioso:

Frecuentes: dolor de cabeza, síncope, alteración gusto.

Poco frecuentes: confusión, somnolencia, insomnio, parestesia, vértigo.

Raras: parestesia (debido a la hipopotasemia).

Trastornos psiquiátricos:

Frecuentes: depresión.

Poco frecuentes: nerviosismo, libido disminuida*.

Raras: sueños anormales, trastornos del sueño.

Trastornos oculares:

Muy frecuentes: visión borrosa.

Frecuencia no conocida: derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma de ángulo cerrado.

Trastornos del oído y del laberinto:

Poco frecuentes: tinnitus.

Trastornos cardíacos y vasculares:

Muy frecuentes: mareos.

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

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

Raros: síndrome 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, dificultad respiratoria (incluyendo neumonitis y edema pulmonar), alveolitis rinitis alérgica/neumonía eosinofílica.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: náuseas.

Frecuentes: diarrea, dolor abdominal.

Poco frecuentes: íleo paralítico, pancreatitis, vómitos, dispepsia, estreñimiento, anorexia, irritación gástrica, boca seca, úlcera péptica, flatulencia*.

Raras: estomatitis/ulceraciones aftosas, glositis.

Muy raras: angioedema intestinal.

Trastornos hepatobiliares:

Raras: insuficiencia hepática, necrosis hepática (puede ser mortal), hepatitis - hepatocelular o colestática, ictericia, colecistitis (en particular en pacientes con antecedentes de colelitiasis).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: erupción cutánea (exantema), hipersensibilidad/edema angioneurótico: edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y / o laringe (ver sección 4.4).

Poco frecuentes: sudoración, prurito, urticaria, alopecia.

Raras: eritema multiforme, síndrome Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, necrólisis epidérmica tóxica, púrpura, lupus eritematoso cutáneo, eritrodermia, el pénfigo.

Se ha informado de un conjunto complejo de síntomas que puede incluir algunas o todas las siguientes reacciones: fiebre, serositis, vasculitis, mialgia/miositis, artralgia/artritis, prueba de anticuerpos

antinucleares positiva, velocidad de sedimentación globular elevada, eosinofilia y leucocitosis. También puede aparecer erupción cutánea, fotosensibilidad u otras manifestaciones cutáneas.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo:

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 mama:

Poco frecuentes: impotencia.

Raras: ginecomastia.

Trastornos generales y del lugar de administración:

Muy frecuentes: astenia.

Frecuentes: dolor de pecho, fatiga.

Poco frecuentes: malestar general, fiebre.

Exploraciones complementarias:

Frecuentes: hiperpotasemia, aumento de la creatinina sérica.

Poco frecuentes: aumento de la urea sanguínea, hiponatremia.

Raras: elevaciones de las enzimas hepáticas, elevación de la bilirrubina sérica.

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

** 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).

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 se dispone de información específica en cuanto al tratamiento de la intoxicación con enalapril/hidroclorotiazida.

El tratamiento es sintomático y de soporte.

Deberá suspenderse el tratamiento con enalapril/hidroclorotiazida y vigilar al paciente estrechamente.

Las medidas sugeridas incluyen inducción de emesis y/o lavado gástrico, la administración de carbón activo y la administración de un laxante, si la ingestión es reciente y corrección de la deshidratación, desequilibrio de los electrolitos e hipotensión mediante los procedimientos establecidos.

Enalapril maleato:

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

Los síntomas asociados a sobredosis de inhibidores de la ECA pueden incluir shock circulatorio, alteraciones electrolíticas, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareo, ansiedad y tos. Después de la ingestión de 300 mg y 440 mg de enalapril maleato se han observado niveles séricos de enalaprilato 100 y 200 veces superiores respectivamente, a los observados normalmente después de dosis terapéuticas.

El tratamiento recomendado de la sobredosis es la perfusión intravenosa de solución salina isotónica. Si se produce hipotensión, el paciente debe ser colocado en posición de shock. Si está disponible, el tratamiento con infusión de angiotensina II y / o catecolaminas intravenosas también pueden ser considerados. Si la ingestión es reciente, se tomarán medidas dirigidas a eliminar el enalapril maleato (por ejemplo, emesis, lavado gástrico, administración de absorbentes y sulfato de sodio). Puede extraer el enalaprilato de la circulación general por hemodiálisis. (Ver sección 4.4). El tratamiento con marcapasos está indicado para la bradicardia resistente al tratamiento. Los signos vitales, los electrolitos séricos y las concentraciones de creatinina se deben vigilar de forma continua.

Hidroclorotiazida:

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la ECA y diuréticos

Código ATC: C09BA

Enalapril/hidroclorotiazida es una combinación de un inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina (maleato de enalapril) y un diurético (hidroclorotiazida).

Enalapril/hidroclorotiazida es altamente eficaz en el tratamiento de la hipertensión. Los efectos antihipertensivos de sus dos componentes son aditivos y se mantienen durante al menos 24 horas. Un porcentaje mayor de pacientes con hipertensión responde más satisfactoriamente a enalapril/hidroclorotiazida que a cualquiera de sus componentes administrados solos.

Enalapril/hidroclorotiazida confiere una actividad antihipertensiva y diurética. El maleato de enalapril y la hidroclorotiazida han sido usados solos y concomitantemente para el tratamiento de la hipertensión. El componente maleato de enalapril de enalapril/hidroclorotiazida ha mostrado atenuar la pérdida de potasio asociada con hidroclorotiazida.

El maleato de enalapril disminuye la presión arterial en los pacientes hipertensos tanto en posición de decúbito como de pie, sin aumentar significativamente la frecuencia cardíaca.

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

La inhibición efectiva de la actividad de la ECA suele ocurrir dos a cuatro horas después de la administración de una dosis de enalapril por vía oral. Generalmente, la actividad antihipertensiva se inició al cabo de la primera hora, y la disminución máxima de la presión ocurrió cuatro a seis horas después de la administración. La duración del efecto es dependiente de la dosis, pero a las dosificaciones recomendadas los efectos antihipertensivos y hemodinámicos se han mantenido al menos durante 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 ligero aumento del gasto cardíaco y poco o ningún cambio de la frecuencia cardíaca. Tras la administración de maleato de enalapril aumentó el flujo sanguíneo renal, pero no cambió el índice de filtración glomerular. Sin embargo, dicho índice aumentó generalmente en pacientes que lo tenían bajo antes del tratamiento.

Mecanismo de acción

La enzima de conversión de angiotensina (ECA) es una peptidildipeptidasa que cataliza la conversión de angiotensina I a la sustancia presora angiotensina II. Después de la absorción, el enalapril se hidroliza a enalaprilato, que inhibe la ECA. La inhibición de la ECA da lugar a una disminución de angiotensina II plasmática, que conduce a una actividad aumentada de la renina plasmática (debido a la eliminación del feedback negativo de la liberación de renina) y a un descenso de la secreción de aldosterona.

ECA es idéntica a quininasa II, enzima que degrada la bradiquinina, por ello, el enalapril también bloquea la degradación de bradiquinina, un potente péptido vasodepresor. Sin embargo, el papel que juega esto en los efectos terapéuticos de enalapril permanece aún sin elucidar. Aunque se cree que el mecanismo por el cual el enalapril disminuye la presión sanguínea es principalmente la supresión del sistema renina-aldosterona-angiotensina, que juega un papel importante en la regulación de la presión sanguínea, el enalapril es antihipertensivo incluso en pacientes con hipertensión acompañada de niveles bajos de renina.

La hidroclorotiazida es un agente diurético y antihipertensivo que aumenta la actividad plasmática de la renina. Aunque el enalapril solo es antihipertensivo incluso en pacientes con hipertensión acompañada de niveles bajos de renina, la administración concomitante de hidroclorotiazida en estos pacientes da lugar a una mayor reducción de la presión sanguínea.

Bloqueo dual

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

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

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia.

Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

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

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

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (≥ 50.000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta

tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (~25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (~100.000 mg) (ver también sección 4.4).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El maleato de enalapril por vía oral se absorbe rápidamente, con concentraciones máximas en suero de enalapril en una hora. En base a los datos de excreción urinaria, la absorción de enalapril a partir de maleato de enalapril es aproximadamente el 60%.

Tras la absorción, el enalapril se hidroliza rápidamente y de forma extensa a enalaprilato, potente inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina. Las concentraciones máximas en suero se alcanzan de 3 a 4 horas después de la dosis oral de maleato de enalapril. La excreción de enalapril es fundamentalmente renal. Los principales componentes en orina son enalaprilato, que representa aproximadamente el 40% de la dosis administrada, y enalapril intacto. Excepto por su conversión en enalaprilato, no hay indicios de ninguna otra transformación metabólica significativa de enalapril. La curva de concentración sérica de enalaprilato muestra una fase terminal prolongada, asociada al parecer con su unión con la ECA. En sujetos con función renal normal, las concentraciones séricas de enalaprilato alcanzaron su estado de equilibrio al cuarto día de la administración de maleato de enalapril. La semivida efectiva para la acumulación de enalaprilato tras la administración de dosis repetidas de maleato de enalapril es de 11 horas. La absorción de maleato de enalapril no es modificada por la presencia de alimentos en el conducto digestivo. Los porcentajes de absorción y de hidrólisis de enalapril son similares con las diversas dosis comprendidas dentro de los límites terapéuticos recomendados.

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

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

Lactancia

Después de una dosis oral única de 20 mg en cinco mujeres después del parto, la concentración máxima media de enalapril en la leche fue de 1,7 µg/l (intervalo de 0,54 a 5,9 µg/l) a las 4-6 horas después de la dosis. La concentración máxima media de enalaprilato fue de 1,7 µg/l (intervalo de 1,2 a 2,3 µg/l); los picos se produjeron a diversas horas en el periodo de 24 horas. Utilizando los datos de concentración máxima de leche, la ingesta máxima estimada de un niño alimentado exclusivamente con leche materna sería de alrededor del 0,16% de la dosis materna ajustada al peso.

Una mujer que hubiera estado tomando 10 mg de enalapril oral al día durante 11 meses tendría concentraciones máximas de enalapril en leche de 2 µg/l 4 horas después de una dosis y concentraciones máximas de enalaprilato de 0,75 µg/l unas 9 horas después de la dosis. La cantidad total de enalapril y enalaprilato determinadas 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 leche fueron indetectables (<0,2 µg/l) 4 horas después de una dosis única de 5 mg de enalapril en una madre y 10 mg en dos madres; no se determinaron los niveles de enalapril.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los numerosos estudios existentes de toxicidad aguda, subaguda y crónica en animales de experimentación del maleato de enalapril y de la hidroclorotiazida, así como de la asociación de ambos principios activos, revelan ausencia de alteraciones significativas o limitados efectos adversos que no impiden la utilización clínica de la asociación en el hombre a las dosis habituales y que confieren al preparado un amplio margen de seguridad.

A dosis muy superiores a las dosis máximas usadas en humanos no se observó teratogenicidad en ratas y ratones. Sin embargo, se observaron efectos de toxicidad fetal expresados en una disminución del peso fetal medio. Asimismo, se observaron efectos adversos maternotóxicos y fetotóxicos en conejos.

Por otra parte, y tal como se ha indicado anteriormente, si se administran durante el segundo y tercer trimestre del embarazo los inhibidores del enzima de conversión de angiotensina pueden causar daño y muerte fetal. Por todo ello, se recomienda evitar el uso del preparado durante el embarazo.

La asociación enalapril-hidroclorotiazida presentó resultados negativos en las pruebas de mutagénesis, espermatogénesis y otros estudios de genotoxicidad.

En los estudios de actividad carcinogénica llevados a cabo con animales de experimentación con la asociación enalapril-hidroclorotiazida no se han observado efectos cancerígenos. Este hecho viene corroborado porque su estructura química no se halla vinculada en modo alguno con la de los productos potencialmente cancerígenos y además por el hecho de que se trata de una asociación de dos fármacos ampliamente conocidos y utilizados desde hace tiempo en clínica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Almidón de maíz pregelatinizado
Hidrogenocarbonato de sodio
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

Conservar en el embalaje original.
No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de aluminio-aluminio.

Envases de 28 comprimidos.

Envase clínico conteniendo 500 comprimidos.

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

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom, 2-4, 5ª planta
08038 – Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

65114

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

Fecha de la primera autorización: 12/diciembre/2002
Fecha de la última renovación: 12/diciembre/2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2021