

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido contiene 89,6 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimido blanco, redondo, biconvexo y ranurado en una de las 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

Posología

En hipertensión, la dosis habitual es de un comprimido, administrado 1 vez al día. Si es necesario, puede aumentarse la dosis a dos comprimidos administrados una vez al día.

Tratamiento diurético anterior

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

Insuficiencia renal

Las tiazidas pueden no ser diuréticos adecuados para los pacientes con insuficiencia renal y son ineficaces para valores del aclaramiento de creatinina de 30 ml/min o inferiores (es decir, insuficiencia renal moderada o grave). (Ver sección 4.3).

En pacientes con aclaramiento de la creatinina superior a 30 ml/min y menor de 80 ml/min enalapril/hidroclorotiazida deberá utilizarse sólo tras el ajuste de la dosis de cada uno de los componentes.

Pacientes de edad avanzada

En los estudios clínicos realizados, la eficacia y la tolerabilidad del enalapril e hidroclorotiazida, administrados concomitantemente, fueron similares en los pacientes hipertensos, tanto de edad avanzada como en los más jóvenes. En caso de insuficiencia renal la dosis deberá adecuarse a la misma (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de enalapril/hidroclorotiazida en niños.

Forma de administración

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

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a maleato de enalapril, hidroclorotiazida, o a cualquiera de los excipientes de este medicamento.
- Hipersensibilidad a otros fármacos derivados de la sulfonamida.
- Antecedentes de edema angioneurótico asociado con tratamiento previo con un inhibidor de la ECA.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Anuria.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), anuria.
- Insuficiencia hepática grave.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- El uso concomitante de Enalapril/Hidroclorotiazida UR 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 enalapril/hidroclorotiazida 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 la combinación enalapril/hidroclorotiazida a pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <80 ml/min), hasta que el ajuste de los componentes individuales haya demostrado la necesidad de las dosis presentes en el comprimido combinado (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 enalapril/hidroclorotiazida. 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 excluye necesariamente 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 aórtica/ cardiomiopatía hipertrófica

Al igual que todos los vasodilatadores, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se deben administrar con precaución en pacientes con estenosis aórtica o valvulopatía ventricular izquierda, evitándose su uso en los casos de shock cardiogénico y obstrucción hemodinámica significativa.

Insuficiencia renal

Principalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca 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 renal

No se dispone de experiencia de la administración de enalapril en pacientes con trasplante renal reciente. Por este motivo, no se recomienda el tratamiento con enalapril.

Insuficiencia hepática

Raramente se ha asociado el uso de IECA con un síndrome que se inicia con la aparición de ictericia colestática y que progresa hasta una necrosis hepática fulminante y (recesen ocasiones) la muerte. Se desconoce el mecanismo de este síndrome. En los pacientes tratados con IECA que desarrollen ictericia o elevaciones acusadas de las enzimas hepáticas, se suspenderá en tratamiento con IECA y se les someterá a la atención médica adecuada.

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.

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 cardiaca 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.

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).

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/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 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. En pacientes tratados con IECA, incluyendo enalapril, se ha descrito la aparición de edema angioneurótico en la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe (ver sección 4.8). Este efecto puede aparecer en cualquier momento del tratamiento. En estos casos se debe suspender de inmediato la administración del enalapril y realizar un control adecuado que garantice la resolución completa de los síntomas antes de dar de alta al paciente. En

aquellos casos en los que la inflamación se limitaba a la cara y los labios, el episodio se resolvía, por lo general, sin tratamiento, aunque los antihistamínicos han sido útiles para aliviar los síntomas.

El edema angioneurótico asociado a edema laríngeo puede ser mortal. Cuando están afectadas la lengua, glotis o laringe, con el consiguiente riesgo de obstrucción de la vía aérea, debe administrarse de inmediato el tratamiento adecuado, que puede incluir la administración de una solución de epinefrina al 1:1000 (0,3 ml a 0,5 ml) por vía subcutánea y/o la adopción de las medidas oportunas para garantizar la vía aérea.

Se ha comunicado que los pacientes de raza negra que reciben inhibidores de la ECA presentan una mayor incidencia de angioedema comparados con los pacientes de otras razas. Sin embargo, en general parece que los pacientes negros tienen un mayor riesgo de angioedema.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con la administración de IECA pueden tener un riesgo mayor de angioedema al estar tratados con un inhibidor de la ECA (ver sección 4.3).

Reacciones anafilactoides durante la desensibilización frente a himenópteros

En casos aislados, los pacientes que recibieron IECA durante el tratamiento de desensibilización al veneno de los himenópteros presentaron reacciones anafilactoides que llegaron a poner en peligro sus vidas. Para evitar este riesgo, se debe cambiar a estos pacientes, antes de iniciar la desensibilización, a otro fármaco antihipertensivo que no sea un inhibidor de la ECA.

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 evitaban suspendiendo temporalmente el tratamiento con el inhibidor de la ECA antes de cada aféresis.

Tos

Se ha comunicado la aparición de tos con la utilización de inhibidores de la ECA. De forma característica, la tos es no productiva, persistente y remite al interrumpir el tratamiento. La tos inducida por un IECA debe ser considerada como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

Cirugía/anestesia

En pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión, enalapril bloquea la formación de angiotensina II inducida por la liberación compensada de renina. Si aparece hipotensión y se considera debida a este mecanismo puede corregirse mediante la expansión del volumen plasmático.

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 ocurre con otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, aparentemente enalapril reduce la presión arterial de forma menos efectiva en las personas de raza negra que en las restantes razas, debido posiblemente a una mayor prevalencia de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra.

Hidroclorotiazida

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).

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 (por ejemplo 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 Advertencias y precauciones especiales de empleo, Maleato de enalapril, Insuficiencia hepática en la sección 4.4)

Efectos metabólicos y endocrinos

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de los antidiabéticos, incluida la insulina (véase Advertencias y precauciones especiales de empleo, Maleato de enalapril, Pacientes diabéticos en la sección 4.4).

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.

Las tiazidas (incluida la hidroclorotiazida) pueden ocasionar desequilibrio hidroelectrolítico (hipopotasemia, 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 hipopotasemia puede desarrollarse 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 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 hipomagnesemia.

Prueba antidopaje:

La hidroclorotiazida contenida en este medicamento puede dar lugar a resultados analíticos positivos en los test 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.

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 una aparición brusca de agudeza visual disminuida o dolor ocular y típicamente aparecen entre horas y semanas después del inicio del tratamiento. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede dar lugar a una pérdida de visión permanente. El tratamiento primario consiste en suspender la hidroclorotiazida tan rápido como sea posible. Si no se consigue controlar la presión ocular puede ser necesario considerar tratamientos médicos o quirúrgicos inmediatos. Los factores de riesgo para desarrollar

glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir un historial de alergia a sulfonamida o penicilina.

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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Método 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, 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 enalapril/hidroclorotiazida 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 AINE (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 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 hipopotasiemia, 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).

Simpaticomiméticos

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

Antidiabéticos

Estudios epidemiológicos sugieren que la administración concomitante de IECA y fármacos antidiabéticos (insulinas, hipoglucemiantes orales) puede potenciar el efecto hipoglucemiante de estos últimos, con el consiguiente riesgo de hipoglucemia. Parece que este fenómeno es más probable que ocurra durante las primeras semanas de tratamiento simultáneo y en los pacientes con insuficiencia renal.

Alcohol

El alcohol potencia el efecto hipotensor de los IECA.

Ácido acetilsalicílico, trombolíticos y β -bloqueantes

Enalapril se puede administrar de forma segura simultáneamente con ácido acetilsalicílico (a dosis cardiológicas), trombolíticos y β -bloqueantes.

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 hipomagnesemia puede sensibilizar o exagerar la respuesta del corazón a los efectos tóxicos de los digitálicos (por ej. aumentar la irritabilidad ventricular).

Corticoesteroides, ACTH

Reducción intensa de electrolitos, principalmente hipopotasiemia.

Diuréticos caluréticos (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 un inhibidor 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, hiperpotasemia). (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 de madres que 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 placentaria. 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 preclampsia 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:

Enalapril y enalaprilato son excretados en la leche materna pero no se han determinado sus efectos en el lactante.

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 UR 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:

Las tiazidas también aparecen en la leche materna. Por tanto, no se debe administrar enalapril/hidroclorotiazida en la lactancia.

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

Se debe tener en cuenta que ocasionalmente se pueden producir mareos o cansancio al conducir vehículos o utilizar máquinas (ver sección 4.8).

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas comunicadas con enalapril/hidroclorotiazida, enalapril solo o hidroclorotiazida sola, durante los estudios clínicos o después de que el fármaco fuera comercializado 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).

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

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

Descripción de determinadas reacciones adversas

Cáncer de piel no melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM (ver también las secciones 4.4 y 5.1).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Poco frecuentes: anemia (incluidas la anemia aplásica y hemolítica)

Raras: neutropenia, disminución de la hemoglobina, disminución 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), hipomagnesemia, 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, insomnio, somnolencia, 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, miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado.

Trastornos del oído y del laberinto:

Poco frecuentes: acúfenos.

Trastornos cardíacos y vasculares:

Muy frecuentes: mareos

Frecuentes: hipotensión ortostática, hipotensión, trastornos del ritmo cardíaco, 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:

Frecuentes: tos,

Poco 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.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: náuseas

Frecuentes: diarrea, dolor abdominal

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

Raras: estomatitis/aftas, glositis

Muy raras: angioedema intestinal..

Trastornos hepatobiliares:

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, diaforesis, hipersensibilidad/edema angioneurótico: se ha comunicado edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe (véase 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo),

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.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos:

Frecuentes: calambres musculares
Poco frecuentes: artralgia.

Trastornos renales y urinarios:

Proco 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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de enalapril/hidroclorotiazida. El tratamiento es sintomático y de soporte. Deberá suspenderse el tratamiento con enalapril/hidroclorotiazida 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 establecidos.

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, palpitaciones, 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 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 maleato de enalapril (p. ej., vómito, lavado gástrico, administración de absorbentes y sulfato sódico). Se puede extraer 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 observados con más frecuencia son los originados por la depleción electrolítica (hipocalemia, hipocloremia, hiponatremia) y la deshidratación producidas por la diuresis excesiva. Si también se han administrado digitálicos, la hipopotasiemia puede acentuar las arritmias cardíacas..

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Enalapril y diuréticos

Código ATC: C09B A02

Enalapril/hidroclorotiazida es una formulación que combina un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (enalapril) y un diurético (hidroclorotiazida), que es eficaz en el tratamiento de la hipertensión. La enzima convertidora de angiotensina (ECA) es una peptidil dipeptidasa que cataliza la transformación de la angiotensina I en la sustancia vasoconstrictora angiotensina II. Después de su absorción, enalapril se hidroliza a enalaprilato, que inhibe la ECA. Esta inhibición de la ECA disminuye los niveles plasmáticos de angiotensina II, lo que a su vez aumenta la actividad de la renina plasmática (por inhibición de la retroalimentación negativa sobre la liberación de renina) y disminuye 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.

Hidroclorotiazida es un agente diurético e hipotensor que incrementa la actividad de la renina plasmática. Los efectos hipotensores de ambos principios activos son aditivos y habitualmente tienen una duración de 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).

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.

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, enalapril oral se hidroliza rápida y extensamente en enalaprilato, un potente inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina. 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 enalapril es fundamentalmente renal. Los componentes principales presentes en la orina son enalaprilato -que representa alrededor del 40% de la dosis- y enalapril sin alterar -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 cinco mujeres después del parto, la concentración máxima media de enalapril en la leche fue de $1,7 \mu\text{l}$ (intervalo de $0,54$ a $5,9 \mu\text{l}$) a las 4-6 horas después de la dosis. La concentración máxima media de enalaprilato fue de $1,7 \mu\text{l}$ (intervalo de $1,2$ a $2,3 \mu\text{l}$); 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 $2 \mu\text{l}$ 4 horas después de una dosis y concentraciones máximas de enalaprilato de $0,75 \mu\text{l}$ 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 $1,44 \mu\text{l}$ y $0,63 \mu\text{l}$ de leche, respectivamente.

Los niveles de enalaprilato en leche fueron indetectables ($<0,2 \mu\text{l}$) 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.

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 e hidroclorotiazida tiene poco o ningún efecto sobre la biodisponibilidad de estos dos principios activos. El comprimido de ambos principios activos combinados es bioequivalente a la administración concomitante de éstos por separado.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no-clínicos no muestran riesgos especiales para los seres 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 teratógeno. 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

Hidrógeno carbonato de sodio
Almidón de maíz
Lactosa monohidrato
Hidrógeno fosfato cálcico dihidrato
Talco
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister aluminio/aluminio
Enalapril Hidroclorotiazida UR 20/12,5 mg comprimidos EFG: 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 las normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Medicamentos Internacionales (MEDINSA)
C/ Solana, 26
28850, Torrejón de Ardoz
Madrid. España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2020