

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente con efecto conocido: 132,40 mg de lactosa monohidrato, 20 mg de almidón de maíz y 10 mg de almidón de maíz pregelatinizado.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

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

La ranura sirve únicamente 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 la hipertensión

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

Puede aparecer hipotensión sintomática tras la administración de la dosis inicial de Enalapril/Hidroclorotiazida Lesvi, 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 Lesvi. Se debe vigilar la función renal y el potasio sérico.

##### Posología en la insuficiencia renal

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

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

##### Ancianos

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

## Niños

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

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a cualquier otro inhibidor de la ECA
- Hipersensibilidad a otros fármacos derivados de las sulfonamidas.
- Antecedentes de edema angioneurótico asociado con un tratamiento previo con un inhibidor de la ECA
- Angioedema hereditario o idiopático
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $\leq 30$  ml/min)
- Anuria
- Insuficiencia hepática grave
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6)
- El uso concomitante de Enalapril/Hidroclorotiazida Lesvi con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.1)

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### **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 Lesvi tiene disminuido el volumen circulante debido, por ejemplo, a un tratamiento diurético, restricción de la ingestión de sal en la dieta, diarrea o vómitos (ver secciones 4.5 y 4.8). En estos pacientes deben realizarse, a intervalos regulares, determinaciones periódicas de los electrolitos séricos. Se debe tener precaución especial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, 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 supino y si fuera necesario, debe recibir solución salina isotónica por perfusión 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 enalapril/hidroclorotiazida a pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina  $< 80$  ml/min y  $> 30$  ml/min), hasta que el ajuste de enalapril haya demostrado la necesidad de la dosis presente en este medicamento (ver sección 4.2).

Algunos pacientes hipertensos sin una aparente enfermedad renal preexistente han desarrollado aumentos en la urea y creatinina en sangre cuando se ha administrado enalapril concomitantemente con un diurético (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo, Enalapril, Insuficiencia renal; Hidroclorotiazida, Insuficiencia renal en sección 4.4). Si esto ocurre, debe interrumpirse el tratamiento con enalapril/hidroclorotiazida. Esta situación puede aumentar la posibilidad de desarrollar una estenosis arterial renal subyacente (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo, Maleato de enalapril, Hipertensión renovascular en sección 4.4).

El uso de enalapril/hidroclorotiazida en combinación con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver sección 4.3).

Se recomienda monitorizar la función renal durante el tratamiento con Enalapril/Hidroclorotiazida Lesvi.

### Hiperpotasemia

La combinación de enalapril con un diurético en dosis bajas no puede excluir la posibilidad de desarrollar hiperpotasemia (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo, Enalapril, Hiperpotasemia en sección 4.4). Debe por tanto monitorizarse el potasio sérico a intervalos regulares.

Los factores de riesgo de desarrollar hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, diabetes 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.

El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio, especialmente en pacientes con deterioro de la función renal, puede producir un incremento significativo del potasio sérico. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, algunas veces mortales.

Si el uso concomitante de Enalapril/Hidroclorotiazida Lesvi y alguno de los fármacos mencionados anteriormente se considera necesario, deben utilizarse con precaución y con frecuente monitorización del potasio sérico.

### Litio

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

## **Enalapril**

### Estenosis aórtica/Miocardiopatía hipertrófica

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

### Insuficiencia renal

Se ha notificado insuficiencia renal en asociación con enalapril principalmente en pacientes con insuficiencia cardiaca grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis arterial renal. Si se descubre rápidamente y se trata de forma apropiada, la insuficiencia renal cuando se asocia al tratamiento con enalapril es habitualmente reversible (ver sección 4.2 y Advertencias y precauciones especiales de empleo, Enalapril/hidroclorotiazida, Insuficiencia renal; Hidroclorotiazida, Insuficiencia renal en la sección 4.4).

En caso de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <80 ml/min) es necesario ajustar la dosis inicial de enalapril en función del aclaramiento de creatinina del paciente (ver sección 4.2), y posteriormente en función de la respuesta del paciente al tratamiento. En estos pacientes, la práctica médica habitual incluye controles regulares de potasio y creatinina.

### 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 la función renal con sólo cambios leves en la creatinina sérica. En estos pacientes, el tratamiento se debe iniciar bajo estricta vigilancia médica con dosis bajas y control de la función renal.

### Trasplante renal

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

### Pacientes en hemodiálisis

El uso de enalapril no está indicado en pacientes que requieren hemodiálisis debido a insuficiencia renal.

Se han notificado reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alto flujo (p.ej., AN 69®) y tratados concomitantemente con un inhibidor de la ECA. En estos pacientes, debe considerarse la posibilidad de usar un tipo diferente de membrana de diálisis o una clase diferente de agente antihipertensivo.

#### 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 la 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.

#### Insuficiencia hepática

En casos raros, los inhibidores de la ECA se han asociado con un síndrome que comienza con ictericia colestásica o hepatitis y progresa hasta necrosis hepática fulminante y (en ocasiones) la muerte. Se desconoce el mecanismo de este síndrome. Los pacientes en tratamiento con inhibidores de la ECA que desarrollan ictericia o elevaciones importantes de las enzimas hepáticas, deben interrumpir el tratamiento con el inhibidor de la ECA y recibir un seguimiento médico apropiado (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo, Hidroclorotiazida, Enfermedad hepática en 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 se produce raramente. 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 intensivo. Si se emplea enalapril en estos pacientes, es aconsejable la realización periódica de controles de la cifra de leucocitos, y los pacientes deben estar instruidos 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 para el desarrollo de hiperpotasemia incluyen aquellos con insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, la edad (>70 años), diabetes mellitus, acontecimientos concomitantes, en particular deshidratación, descompensación cardiaca aguda, acidosis metabólica y uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, eplerenona, triamtereno, o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio; o aquellos pacientes que toman 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 insuficiencia renal, puede conducir a un aumento significativo del potasio sérico. La hiperpotasemia puede producir arritmias graves, algunas veces mortales. Si el uso concomitante de enalapril y alguno de los fármacos antes mencionados se considera necesario, deben utilizarse con precaución y hacer un seguimiento frecuente del potasio sérico (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo, Enalapril/hidroclorotiazida, Hiperpotasemia; Hidroclorotiazida, Efectos metabólicos y endocrinos en secciones 4.4 y 4.5).

## Pacientes diabéticos

Los pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina que empiecen el tratamiento con un inhibidor de la ECA, deben ser informados para que vigilen estrechamente la aparición de hipoglucemia, especialmente durante el primer mes de uso combinado (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo, Hidroclorotiazida, Efectos metabólicos y endocrinos en secciones 4.4 y 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 corticosteroides puede no ser suficiente.

Se han notificado muy raramente casos de muerte por edema angioneurótico asociado a edema de la laringe o edema de la 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 de raza blanca. De forma general, los pacientes de raza negra tienen un riesgo mayor de sufrir 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 sección 4.3).

### Reacciones anafilactoides durante la desensibilización a himenópteros

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

### Reacciones anafilactoides en el curso de aféresis con LDL

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

### Tos

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

### Cirugía/Anestesia

En los pacientes sometidos a operaciones de cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que provocan hipotensión, enalapril bloquea la formación de angiotensina II inducida por la liberación compensadora de renina. En esos casos, si se produce hipotensión y se considerase que es debida a ese mecanismo, se puede corregir aumentando el volumen plasmático (ver sección 4.5).

### Embarazo

Durante el embarazo, no debe iniciarse tratamiento con inhibidores de la ECA. A menos que el tratamiento continuado con inhibidores de la ECA se considere esencial, las pacientes que planeen un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo. Cuando se confirme el embarazo, el tratamiento con los inhibidores de la ECA debe interrumpirse inmediatamente y, si es apropiado, deberá iniciarse un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

### Diferencias étnicas

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

### Hidroclorotiazida

#### Insuficiencia renal

Las tiazidas pueden no ser los diuréticos apropiados para ser utilizados en pacientes con insuficiencia renal y son ineficaces con valores de aclaramiento de creatinina de 30 ml/min o inferiores (p. ej., insuficiencia renal moderada o grave) (ver sección 4.2 y Advertencias y precauciones especiales de empleo, Enalapril/hidroclorotiazida, Insuficiencia renal; Enalapril, Insuficiencia renal en sección 4.4). Si se verifica insuficiencia renal progresiva, caracterizada por aumento del nitrógeno no proteico, es necesaria una reevaluación cuidadosa del tratamiento, considerando la suspensión del tratamiento con el diurético (ver sección 4.3).

#### 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, Enalapril, Insuficiencia Hepática en sección 4.4).

#### Efectos metabólicos y endocrinos

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede requerirse un ajuste de la dosis de los fármacos antidiabéticos, incluida la insulina (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo, Enalapril, Pacientes diabéticos en sección 4.4). Durante el tratamiento con tiazidas puede manifestarse diabetes mellitus latente (ver sección 4.5).

Aumentos de los niveles de colesterol y triglicéridos pueden asociarse con el tratamiento con diuréticos tiazídicos; sin embargo, no se observó ningún efecto, o éste fue mínimo con dosis de 12,5 mg de hidroclorotiazida. Además, en ensayos clínicos con 6 mg de hidroclorotiazida no se notificó ningún efecto clínicamente significativo sobre la glucosa, colesterol, triglicéridos, sodio, magnesio o potasio.

El tratamiento con tiazidas puede precipitar hiperuricemia y/o gota en ciertos pacientes. Este efecto hiperuricémico parece ser dosis dependiente, y no es clínicamente significativo a dosis de 6 mg de hidroclorotiazida cuando está en combinación de enalapril/hidroclorotiazida. Sin embargo, enalapril puede aumentar el ácido úrico en orina y, por tanto, atenuar el efecto hiperuricémico de la hidroclorotiazida.

Como para cualquier paciente en tratamiento con diuréticos, debe realizarse a intervalos apropiados la determinación periódica de electrolitos en suero.

#### Desequilibrio electrolítico

Las tiazidas (incluyendo hidroclorotiazida) pueden producir un desequilibrio hidroelectrolítico (hipopotasemia, hiponatremia, y alcalosis hipoclorémica). Los signos de alarma de un desequilibrio electrolítico son xerostomía, sed, debilidad, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres,



fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales como náuseas y vómitos.

Aunque puede desarrollarse hipopotasemia durante el uso de diuréticos tiazídicos, el tratamiento concurrente con enalapril puede reducir la hipopotasemia inducida por diuréticos. El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes con diuresis marcada, en pacientes con ingestión oral inadecuada de electrolitos y en pacientes tratados concomitantemente con corticosteroides o ACTH (ver sección 4.5).

Se puede producir hiponatremia en pacientes edematosos en climas cálidos. La deficiencia de cloruros suele ser leve y generalmente no requiere tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción de calcio urinario y causar ligeras elevaciones intermitentes del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo de calcio. Una hipercalcemia marcada puede ser indicio de hiperparatiroidismo oculto. Se deben suspender las tiazidas antes de llevar a cabo pruebas de la función paratiroidea.

Se ha demostrado que las tiazidas aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo que puede producir hipomagnesemia.

#### Prueba antidopaje

La hidroclorotiazida contenida en este medicamento puede producir un resultado analítico positivo en una prueba antidopaje.

#### Hipersensibilidad

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

#### Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

#### **Enalapril/hidroclorotiazida**

##### Otros fármacos antihipertensivos

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

##### Litio

Se han comunicado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos 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 (AINE)

La administración crónica de AINE puede reducir el efecto antihipertensivo de un inhibidor de la ECA o puede disminuir los efectos diuréticos, natriuréticos e antihipertensivos de los medicamentos diuréticos.

Los AINE (incluyendo los inhibidores de la COX-2) y antagonistas de los receptores de angiotensina II o inhibidores de la ECA ejercen 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 (tales como pacientes de edad avanzada o pacientes deshidratados, incluyendo aquellos en tratamiento con diuréticos).

## **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, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio pueden producir incrementos significativos del potasio sérico. Si el uso concomitante de Enalapril/Hidroclorotiazida Lesvi y alguno de estos fármacos se considera necesario, 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 (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 determinados medicamentos anestésicos, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con inhibidores de la ECA puede reducir aún más la presión arterial (ver sección 4.4).

### Simpaticomiméticos

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

### Antidiabéticos

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

### Alcohol

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

### Ácido acetilsalicílico, trombolíticos y betabloqueantes

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



### Oro

Raramente 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 tubocurarina.

#### Alcohol, barbitúricos y analgésicos opioides

Puede producirse una potenciación de la hipotensión ortostática.

#### Medicamentos antidiabéticos (orales e insulina)

El tratamiento con tiazidas puede influir en la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de dosis del antidiabético (ver sección 4.8).

#### Resinas (colestiramina y colestipol)

La absorción de hidroclorotiazida se puede reducir en presencia de resinas de intercambio aniónico. Las sulfonamidas diuréticas deben tomarse 1 hora antes o 4-6 horas después de estos medicamentos. Dosis únicas de colestiramina o colestipol se unen a hidroclorotiazida y reducen su absorción a partir del tracto gastrointestinal hasta un 85% y 43%, respectivamente.

#### Medicamentos que prolongan el intervalo QT (p.ej. quinidina, procainamida, amiodarona, sotalol)

Aumenta el riesgo de torsades de pointes.

#### Glucósidos digitálicos

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

#### Corticosteroides, ACTH

Se intensifica la disminución de electrolitos, especialmente se produce hipopotasemia.

#### Diuréticos cal diuréticos (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 mielosupresores.

#### Sales de Calcio y Vitamina D

Los diuréticos tiazídicos pueden incrementar los niveles séricos de calcio debido a una disminución de la excreción. Si se prescriben suplementos de calcio, deben controlarse sus niveles plasmáticos y ajustar convenientemente la dosis.

#### Fármacos anticolinérgicos (p.ej. atropina, biperidino)

Aumentan la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos, al disminuir la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciado gástrico.

#### Metformina

La metformina debe ser usada con precaución, debido al riesgo de acidosis láctica inducida por posible insuficiencia renal funcional por hidroclorotiazida.

#### Betabloqueantes y diazóxido

El efecto hiperglucémico de los betabloqueantes y del diazóxido puede ser potenciado por las tiazidas.

#### Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (probenecid, sulfipirazona y alopurinol)

Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos, ya que la hidroclorotiazida puede elevar el nivel sérico del ácido úrico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfipirazona. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

#### Amantadina

Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina.

#### Salicilatos

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

#### Metildopa

Se han descrito casos aislados de anemia hemolítica por el uso concomitante de hidroclorotiazida y metildopa.

#### Ciclosporina

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

#### Tetraciclinas

La administración concomitante de tetraciclinas y tiazidas aumenta el riesgo de incremento de urea inducido por tetraciclinas. Probablemente, esta interacción no es aplicable a doxiciclina.

#### Inhibidores de la síntesis de prostaglandinas

En algunos pacientes la administración de inhibidores de la prostaglandina sintetasa puede antagonizar el efecto diurético, natriurético y antihipertensivo de la hidroclorotiazida.

#### Química clínica

La hidroclorotiazida puede interferir en el diagnóstico de la prueba con bentiromida. Las tiazidas pueden disminuir los niveles séricos de PBI (yodo unido a proteínas) sin señales de perturbación en el tiroides.

### **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 teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. A menos que el tratamiento continuado con inhibidores de la ECA se considere esencial, las pacientes que planeen un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo. Cuando se confirme

el embarazo, el tratamiento con los inhibidores de la ECA debe interrumpirse inmediatamente y, si es apropiado, deberá iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición al tratamiento con inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestres del embarazo produce toxicidad para el feto humano (descenso de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad en recién nacidos (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3). Si la exposición a inhibidores de la ECA se produce durante el segundo trimestre del embarazo, se recomienda hacer una revisión ecográfica de la función renal y del cráneo. Los lactantes cuyas madres hayan tomado inhibidores de la ECA deben ser observados estrechamente por si presentan hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### *Hidroclorotiazida:*

Hay una experiencia limitada con el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes. Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Debido al mecanismo de acción farmacológica de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión del feto y placenta, pudiendo causar efectos sobre el feto y el neonato como ictericia, trastornos del equilibrio electrolítico y trombocitopenia.

No debe utilizarse la hidroclorotiazida para el edema gestacional, la hipertensión gestacional o preeclampsia debido al riesgo de disminución del volumen plasmático e hipoperfusión placentaria, sin un efecto beneficioso sobre el curso de la enfermedad.

Salvo en raros casos en los que no pueda utilizarse otro tratamiento, hidroclorotiazida no debe utilizarse para la hipertensión esencial en las mujeres embarazadas.

#### Lactancia

##### *Enalapril:*

Los limitados datos farmacocinéticos existentes demuestran concentraciones muy bajas en la leche materna (ver sección 5.2). Aunque estas concentraciones parecen ser clínicamente irrelevantes, no se recomienda el uso de enalapril/hidroclorotiazida durante la lactancia de recién nacidos prematuros y durante las primeras semanas después del parto, debido a un riesgo hipotético de efectos cardiovasculares y renales y debido a que no hay experiencia clínica suficiente. En caso de un lactante de más edad, se puede considerar el uso de enalapril/hidroclorotiazida en madres lactantes si el tratamiento es necesario para la madre y se vigila al niño por si aparece cualquier reacción adversa.

##### *Hidroclorotiazida:*

Hidroclorotiazida se excreta en la leche humana en pequeñas cantidades. Altas dosis de tiazidas producen una diuresis intensa que puede inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de enalapril/hidroclorotiazida durante la lactancia. Si se usa enalapril/hidroclorotiazida durante la lactancia, se deberá administrar a las dosis más bajas posibles.

#### **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 para enalapril/hidroclorotiazida, enalapril solo o hidroclorotiazida sola, tanto durante los ensayos clínicos como durante la comercialización incluyen:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

##### Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Poco frecuentes: anemia (incluyendo anemia aplásica y hemolítica)

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

##### Trastornos endocrinos:

Frecuencia no conocida: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

##### 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 sangre

Muy raras: hipercalcemia (ver sección 4.4)

##### Trastornos del sistema nervioso y psiquiátricos:

Frecuentes: cefalea, depresión, síncope, alteración del gusto

Poco frecuentes: confusión, nerviosismo, somnolencia, insomnio, parestesia, vértigo, disminución de la libido\*

Raras: sueños anormales, trastornos de sueño, paresia (debido a hipopotasemia)

##### Trastornos oculares

Muy frecuentes: visión borrosa

##### Trastornos del oído y del laberinto:

Poco frecuentes: tinnitus.

##### Trastornos cardíacos y vasculares:

Muy frecuentes: mareos

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

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

Raras: 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), rinitis, alveolitis alérgica/neumonía eosinofílica

##### Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: náuseas

Frecuentes: diarrea, dolor abdominal

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

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

Poco frecuentes: diaforesis, prurito, urticaria, alopecia

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

Se ha observado un complejo sintomático que puede incluir alguna de las siguientes reacciones o todas: 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 óseos:

Frecuentes: calambres musculares<sup>†</sup>

Poco frecuentes: artralgia\*

#### Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: disfunción renal, insuficiencia renal, proteinuria

Raras: oliguria, nefritis intersticial

#### Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Poco frecuentes: impotencia

Raras: ginecomastia

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuentes: astenia

Frecuentes: dolor en el pecho, fatiga

Poco frecuentes: malestar, fiebre

#### Exploraciones complementarias:

Frecuentes: hiperpotasemia, aumentos de la creatinina sérica

Poco frecuentes: aumentos en la urea sanguínea, hiponatremia

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

\*Sólo observado con dosis de hidroclorotiazida de 12,5 mg y 25 mg, tal y como se ha observado con enalapril/hidroclorotiazida.

†La frecuencia de los espasmos musculares como "frecuente" se aplica a las dosis de hidroclorotiazida de 12,5 mg y 25 mg, como se ha observado con enalapril/hidroclorotiazida, aunque la frecuencia del acontecimiento es "poco frecuente", y se aplica a la dosis de 6 mg de hidroclorotiazida, como se ha observado con enalapril/hidroclorotiazida.

#### 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: <https://www.notificaRAM.es>.

## 4.9. Sobredosis

No se dispone de información específica en cuanto al tratamiento de la sobredosis con Enalapril/Hidroclorotiazida Lesvi. El tratamiento es sintomático y de soporte. Deberá suspenderse el tratamiento con Enalapril/Hidroclorotiazida Lesvi y vigilar al paciente estrechamente. Las medidas sugeridas incluyen inducción de emesis, administración de carbón activo, y 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

Hay datos disponibles limitados sobre la sobredosis en humanos. Las manifestaciones más notorias de sobredosis que se han observado hasta ahora han sido hipotensión arterial intensa, a partir de unas seis horas después de la ingestión de los comprimidos, concomitante con el 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. Se han comunicado niveles séricos de enalaprilato 100 y 200 veces superiores a los observados normalmente después de dosis terapéuticas después de la ingestión de 300 y 440 mg de maleato de enalapril, respectivamente.

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

### Hidroclorotiazida

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Enalapril y diuréticos, código ATC: C09BA02

Enalapril/hidroclorotiazida es una formulación de un inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina (enalapril) y un diurético (hidroclorotiazida), que es eficaz en el tratamiento de la hipertensión. La enzima de conversión de angiotensina (ECA) es una peptidil dipeptidasa que cataliza la conversión de la angiotensina I a la sustancia hipertensora angiotensina II. Después de su absorción, enalapril se hidroliza a enalaprilato, que inhibe la ECA. La inhibición de la ECA produce un descenso de la angiotensina II en plasma que provoca un aumento de la actividad de la renina plasmática (al suprimir la retroinhibición de la liberación de renina), y una disminución de la secreción de aldosterona.

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



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

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

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

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

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

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

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

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

### Bloqueo dual

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial), 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, insuficiencia renal aguda 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, el enalapril oral se hidroliza rápida y extensamente en enalaprilato, un potente inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina. El enalaprilato alcanza concentraciones máximas en el suero 4 horas después de una dosis oral de enalapril. La semivida eficaz para la acumulación de enalaprilato después de varias dosis de enalapril oral es de 11 horas. En sujetos con función renal normal, las concentraciones séricas de enalaprilato alcanzaron su estado de equilibrio después de 4 días de tratamiento.

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

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

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

### **Insuficiencia renal**

La eliminación de enalapril y enalaprilato en pacientes con insuficiencia renal está aumentada. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina 40-60 ml/min), el ABC de enalaprilato en el estado de equilibrio fue aproximadamente 2 veces superior al de pacientes con función renal normal después de la administración de 5 mg una vez al día. En la insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $\leq$ 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.

### **Hidroclorotiazida**

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

### **Enalapril/Hidroclorotiazida**

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

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

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato  
Hidrogenocarbonato de sodio  
Almidón de maíz (sin gluten)  
Almidón de maíz pregelatinizado  
Estearato de magnesio  
Óxido de hierro amarillo (E-172)

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.

### 6.3. Periodo de validez

3 años.

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

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

Enalapril/Hidroclorotiazida Lesvi se acondiciona en blísteres de aluminio/aluminio y se presenta en envases de 28 comprimidos.

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

Ninguna especial.

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

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Laboratorios Lesvi, S.L.  
Av. Barcelona, 69  
08970 Sant Joan Despí  
Barcelona - España

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

Nº Registro: 69.753

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

Fecha de la primera autorización: 21/abril/2008

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

Junio 2017