

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 140 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos blancos, redondos, ligeramente arqueados, grabados con “EL”, “20” y ranurado por una cara y plano por la otra cara.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de hipertensión esencial.

Esta combinación de dosis fijas está indicada en pacientes cuya presión sanguínea no se controla adecuadamente con enalapril sólo.

Esta dosis fija también puede sustituir la combinación de 20 mg de enalapril maleato y 12,5 mg de hidroclorotiazida en los pacientes que se han estabilizado con los principios activos individuales administrados en las mismas proporciones por separado.

Esta combinación a dosis fijas no está indicada como terapia inicial.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Enalapril/HCTZ se puede administrar en una dosis única al día con o sin alimento.

Se puede recomendar una titulación individual de la dosis con ambos principios activos.

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

Dosis en pacientes con función renal normal

La dosis habitual es de un comprimido, tomado una vez al día.

Pacientes con insuficiencia renal

- Aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min: antes de cambiar a la combinación fija, la dosis de enalapril debe ser valorada en pacientes con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min. En esta población, son preferibles los diuréticos de asa a las tiazidas. La dosis de enalapril maleato y de hidroclorotiazida debe ser mantenida lo más baja posible (Ver sección 4.4). El potasio y la creatinina se deben vigilar periódicamente en estos pacientes, por ejemplo, cada 2 meses cuando el tratamiento se haya estabilizado (ver sección 4.4.)
- Aclaramiento de creatinina < 30 ml/min: ver sección 4.3

Población especial

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

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños.

4.3. Contraindicaciones

Asociadas con Enalapril

Este medicamento no debe usarse en pacientes con:

- hipersensibilidad al principio activo, otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o maleato o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1,
- antecedentes de angioedema (edema de Quincke) asociado a un tratamiento previo con un inhibidor de la ECA y/o en pacientes con angioedema hereditario o idiopático.
- uso concomitante de sacubitril/valsartán. El tratamiento con enalapril no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán (ver las secciones 4.4 y 4.5).
- durante el segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- el uso concomitante de Enalapril/Hidroclorotiazida Teva 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).

Asociadas con hidroclorotiazida

Este medicamento no debe usarse en pacientes con:

- hipersensibilidad al principio activo u otros medicamentos derivados de sulfonamidas.
- insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min).
- anuria.

insuficiencia hepática grave/encefalopatía hepática.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Asociadas con los excipientes lactosa y sodio

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

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

Asociadas con enalapril/hidroclorotiazida

Hipotensión y desequilibrio de electrolitos

La hipotensión sintomática es poco frecuente en pacientes hipertensos sin complicaciones. En pacientes hipertensos tratados con enalapril/hidroclorotiazida, la hipotensión sintomática es más probable que ocurra si el paciente ha tenido depleción de volumen, por ejemplo, mediante tratamiento con diuréticos, dietas restrictivas en sal, diarrea o vómitos (ver secciones 4.5 y 4.8). Se debe realizar determinación periódica de electrolitos séricos a intervalos adecuados en dichos pacientes. Se debe prestar especial atención a los pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular en quienes una disminución excesiva de la presión arterial podría ocasionar un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. En pacientes hipertensos con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión sintomática.

Si se produce hipotensión, el paciente debe ser colocado en posición supina y, si es necesario, debe recibir una infusión intravenosa de solución salina normal. Una respuesta hipotensora transitoria no es una contraindicación para dosis superiores, las cuales habitualmente pueden administrarse sin dificultad una vez que la presión arterial ha aumentado después de la expansión de volumen.

Insuficiencia renal

Enalapril/hidroclorotiazida no debe ser administrado a pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatina < 80 ml/min y > 30 ml/min) hasta que la titulación del enalapril haya mostrado la necesidad de la dosis actual en esta formulación (ver sección 4.2).

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

El uso de enalapril/hidroclorotiazida en combinación con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o con insuficiencia renal grave ($\text{TFG} < 60$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$) (ver secciones 4.3, 4.5 y 5.1)

Hiperpotasemia

No se puede excluir la posibilidad de que ocurra una hiperpotasemia con la combinación de enalapril y un diurético a dosis bajas (ver sección 4.4 - *Enalapril-hiperpotasemia*).

Litio

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

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de este producto no se ha demostrado en estudios controlados en niños

Asociadas con enalapril

Estenosis de la válvula aórtica o mitral/miocardiopatía hipertrófica

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

Insuficiencia renal

Principalmente, en pacientes con insuficiencia cardíaca grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal, se ha notificado 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 secciones 4.2 y 4.4 – *Enalapril/Hidroclorotiazida – Insuficiencia renal; Hidroclorotiazida – Insuficiencia renal*).

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 creatinina sérica. En estos pacientes, el tratamiento se iniciará bajo estricta vigilancia médica con dosis bajas, ajuste cuidadoso y control de la función renal.

Trasplante de riñón

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

Pacientes en hemodiálisis

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

Insuficiencia hepática

En casos raros, los inhibidores de ECA se han asociado a un síndrome que comienza con ictericia colestásica o hepatitis y progresa hasta necrosis hepática fulminante y (en ocasiones) muerte. Se desconoce el mecanismo de este síndrome. En pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la ECA que desarrollen ictericia o elevaciones importantes de las enzimas hepáticas se suspenderá la administración del inhibidor de la ECA y será sometido al seguimiento médico apropiado (ver sección 4.4 – *Hidroclorotiazida* – *Enfermedad hepática*)

Neutropenia/Agranulocitosis

En pacientes tratados con inhibidores de la ECA se han notificado 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, especialmente si la función renal estaba alterada previamente. Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones graves que en unos pocos casos no respondieron al tratamiento antibiótico intensivo. Si se emplea enalapril en estos pacientes, hay que considerar la realización periódica de recuento de leucocitos y se debe instruir a los pacientes para que comuniquen cualquier signo de infección.

Hiperpotasemia/ potasio sérico

Se han observado elevaciones en el potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo enalapril. Los inhibidores de la ECA pueden causar hiperpotasemia porque inhiben la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser significativo en pacientes con función renal normal. Los pacientes con riesgo de desarrollar hiperpotasemia son aquellos que presentan insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad (> 70 años), diabetes mellitus, acontecimientos interrelacionados, en particular, deshidratación, descompensación cardiaca aguda, acidosis metabólica y uso concomitantemente de diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio así como los pacientes que utilizan otros medicamentos asociados con elevaciones del potasio sérico (p. ej. heparina, cotrimoxazol llamando también trimetoprima/sulfametoxazol) y antagonistas de la aldosterona o bloqueadores del receptor de la angiotensina. El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio, particularmente, en pacientes con insuficiencia renal puede conducir a un aumento significativo en el potasio sérico. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, a veces mortales. Si el uso concomitante de enalapril y cualquiera de los medicamentos mencionados anteriormente se considera necesario, deben utilizarse con precaución y con frecuente monitorización de los niveles séricos de potasio y de la función renal (ver secciones 4.4 *Enalapril/Hidroclorotiazida* – *Hiperpotasemia*; *Hidroclorotiazida* – *Efectos endocrinos y metabólicos* y 4.5)

Pacientes diabéticos

En pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina, comenzando por un inhibidor de la ECA, se debe vigilar estrechamente el control glucémico durante el primer mes del uso combinado (ver secciones 4.4 – *Hidroclorotiazida – efectos endocrinos y metabólicos* y 4.5).

Hipersensibilidad/angioedema

Se ha descrito la aparición de edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, incluyendo enalapril. Esto puede suceder en cualquier momento durante el tratamiento. En estos casos, se debe suspender de inmediato la administración de enalapril y se establecerá una vigilancia adecuada hasta asegurarse de la completa resolución de los síntomas antes de dar de alta al paciente. En aquellos casos en los que el edema se ha limitado a la cara y los labios, el episodio se resolvía, por lo general, sin tratamiento, aunque la administración de antihistamínicos ha sido útil para aliviar los síntomas. Incluso en aquellos casos en los que el edema sólo implica a la lengua, sin dificultad respiratoria, los pacientes pueden requerir una vigilancia prolongada ya que el tratamiento con antihistamínicos y corticoides puede no ser suficiente.

En muy raras ocasiones, se han notificado muertes debidas a angioedema asociado a edema laríngeo o edema de la lengua. Es más probable que los pacientes en los que esté afectada la lengua, glotis o laringe, experimenten obstrucción respiratoria, especialmente aquellos con antecedentes de cirugía en las vías aéreas. 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 epinefrina al 1:1.000 (0,3 ml a 0,5 ml) por vía subcutánea y/o medidas para asegurar una vía aérea adecuada.

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

Los pacientes con antecedentes de edema angioneurótico no relacionado con un tratamiento de inhibidores de la ECA, pueden tener un mayor riesgo de angioedema al ser tratados con un inhibidor de la ECA (ver sección 4.3).

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

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

Reacciones anafilactoides durante la desensibilización a himenópteros

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

Reacciones anafilactoides en el curso de aféresis con LDL

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

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

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 niveles bajos de renina en los pacientes hipertensos de raza negra.

Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con inhibidores de la ECA. Excepto que se considere esencial continuar el tratamiento con inhibidores de la ECA, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deberán cambiar un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga establecido un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA, y si es procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6)

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.

Asociadas con hidroclorotiazida

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

Las tiazidas deberán utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que pequeñas alteraciones del equilibrio electrolítico y de fluidos pueden precipitar el coma hepático (ver sección 4.4 – *Enalapril – Insuficiencia hepática*).

Efectos metabólicos y endocrinos

El tratamiento con tiazidas puede empeorar la tolerancia a la glucosa. Puede solicitarse el ajuste de la dosis de los agentes antidiabéticos incluyendo la insulina (ver sección 4.4 – *Enalapril – pacientes diabéticos*).

Aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos pueden estar asociados al tratamiento con diuréticos tiazídicos. Sin embargo, a dosis de 12,5 mg de hidroclorotiazida, se notificaron efectos mínimos o ningún

efecto. Además en estudios clínicos con 6 mg de hidroclorotiazida no se registraron efectos significativos sobre la glucosa, el colesterol, los triglicéridos, el sodio, el magnesio o el potasio.

El tratamiento con tiazidas puede precipitar la hiperuricemia y/o la gota en ciertos pacientes. Este efecto sobre la hiperuricemia parece estar relacionada con la dosis, y no es clínicamente significativa a la dosis de 6 mg de hidroclorotiazida contenida en este producto. Además, el enalapril puede aumentar el ácido úrico urinario y así atenuar el efecto hiperuricémico de la hidroclorotiazida.

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

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

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

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

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

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

Cáncer de piel no-melanoma

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM. Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM (ver también sección 4.8).

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

Los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrásica que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen un inicio agudo de pérdida de agudeza visual o dolor ocular y generalmente ocurren a las horas o semanas del inicio del tratamiento. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión permanente. El tratamiento primario consiste en interrumpir la administración del medicamento tan rápido como sea posible. Si no se consigue controlar la presión intraocular se pueden considerar otros tratamientos médicos o quirúrgicos. Entre los

factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma agudo de ángulo cerrado se pueden incluir antecedentes de alergia a las sulfonamidas o penicilina.

Toxicidad respiratoria aguda

Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluido síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de hidroclorotiazida. Al inicio del tratamiento, los síntomas incluyen disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA, se debe retirar este medicamento y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de hidroclorotiazida.

Contra anti-dopaje

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

Hipersensibilidad

Puede causar reacciones de sensibilidad en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial. Se ha descrito la posibilidad de exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico con el uso de tiazidas.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Asociadas con enalapril/hidroclorotiazida

Otros agentes antihipertensivos

El uso concomitante de estos agentes (por ejemplo, agentes bloqueantes beta-adrenérgicos, metildopa, bloqueantes de los canales de calcio) puede aumentar los efectos hipotensores de enalapril e hidroclorotiazida. El uso concomitante con nitroglicerina y otros nitratos u otros vasodilatadores pueden reducir aún más la presión arterial.

Litio

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

No se recomienda el uso de enalapril/ hidroclorotiazida con litio, pero si la combinación fuera necesaria, se debe realizar un seguimiento de los niveles séricos de litio (ver sección 4.4).

Antiinflamatorios no esteroídicos (AINES)

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

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

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).

Asociadas con enalapril

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

Los inhibidores de la ECA disminuyen la pérdida de potasio inducida por los diuréticos. Aunque el potasio sérico en general permanece dentro de los límites normales, se puede producir hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con enalapril. Los diuréticos ahorradores de potasio (p.e espironolactona, triamtereno o amilorida), los suplementos de potasio o los sustitutos de sal que contienen potasio pueden aumentar significativamente el potasio sérico. Además, se debe tener cuidado cuando enalapril se administra de forma conjunta con otros medicamentos que aumentan el potasio sérico, como trimetoprima y cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), ya que se sabe que trimetoprima actúa como diurético ahorrador de potasio como amilorida. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de enalapril con los medicamentos mencionados anteriormente. Si está indicado el uso concomitante, éstos se deben utilizar con precaución mientras se monitoriza con frecuencia el potasio sérico (ver sección 4.4).

Diuréticos (tiazidas o diuréticos del asa)

El tratamiento con diuréticos a dosis altas puede dar lugar a la disminución del volumen y a un riesgo de hipotensión al iniciar el tratamiento con enalapril (ver secciones 4.2 y 4.4). El efecto hipotensor se puede reducir con la interrupción del diurético o aumentando el volumen o la ingesta de sal.

Antidepresivos tricíclicos/antipsicóticos/anestésicos

El uso concomitante de ciertos medicamentos anestésicos, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con inhibidores de la ECA puede dar lugar a una mayor reducción de la presión arterial (ver sección 4.4).

Oro

En raras ocasiones se han comunicado reacciones nitroides (cuyos síntomas incluyen enrojecimiento facial, náusea, vómitos e hipotensión) en pacientes en tratamiento con oro inyectable (por ejemplo aurotiomalato de sodio) y el uso concomitante de inhibidores de la ECA incluyendo enalapril.

Simpaticomiméticos

Los simpaticomiméticos pueden reducir el efecto de los inhibidores de la ECA.

Antidiabéticos

Estudios epidemiológicos han sugerido que la administración concomitante de un IECA y medicamentos antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglucémicos orales) pueden causar un aumento del efecto reductor de la glucosa en sangre con riesgo de hipoglucemia. Este fenómeno parece producirse con más probabilidad durante las primeras semanas del tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.8).

Alcohol

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

Ácido acetilsalicílico, trombolíticos y beta-bloqueantes

Enalapril se puede administrar con seguridad conjuntamente con ácido acetilsalicílico (a dosis cardiológicas), trombolíticos y beta-bloqueantes.

Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema

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

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (p.ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

Ciclosporina

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

Heparina

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

Asociadas con hidroclorotiazida

Relajantes musculares no despolarizantes

Las tiazidas pueden aumentar la capacidad de respuesta a la tubocurarina.

Alcohol, barbitúricos o analgésicos opioides

Puede producirse la potenciación de la hipotensión ortostática.

Medicamentos antidiabéticos (agentes orales e insulina)

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

Resinas (Colestiramina y colestipol)

La absorción de hidroclorotiazida se puede retardar o reducir en presencia de resinas de intercambio aniónico. Dosis únicas de colestiramina y colestipol han reducido la absorción de hidroclorotiazida a partir del tracto gastrointestinal hasta un 85% y 43%, respectivamente.

Medicamentos que aumentan el intervalo QT (p.e., quinidina, procainamida, amiodarona, sotalol)

Aumento del riesgo de torsade de pointes.

Corticosteroides ACTH

Intensificación de la reducción de electrolitos, particularmente hipopotasemia.

Diuréticos kaliuréticos (por ejemplo, furosemida), carbenoxolona o abuso de laxantes

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

Aminas presoras (p. ej., noradrenalina):

El efecto de las aminas presoras puede estar disminuido.

Agentes citostáticos (p.e ciclofosfamida, metotrexato)

Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de los medicamentos citotóxicos y potenciar su efecto mielosupresor.

Glucósidos cardíacos

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Inhibidores de la ECA

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

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con un inhibidor de la ECA, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento

antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los inhibidores de la ECA y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a un inhibidor de la ECA durante el segundo y tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3.). Si se produce una exposición a un inhibidor de la ECA a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo. Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con inhibidores de la ECA deberán ser cuidadosamente monitorizadas por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Hidroclorotiazida

Existe una experiencia limitada durante el embarazo con hidroclorotiazida, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes. Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. En base al mecanismo farmacológico de acción de la hidroclorotiazida su uso durante el segundo y tercer trimestre del embarazo puede comprometer la perfusión feto-placentaria y puede causar efectos neonatales y natales como ictericia, alteraciones del balance electrolítico y trombocitopenia.

Hidroclorotiazida no debe ser utilizada durante el edema gestacional, hipertensión gestacional o preeclampsia debido al riesgo de disminución del volumen plasmático y de hipoperfusión placentaria, sin efecto beneficioso en el curso de la enfermedad.

Hidroclorotiazida no debe utilizarse durante la hipertensión esencial en mujeres embarazadas salvo situaciones excepciones donde no es posible otro tratamiento.

Lactancia

Enalapril

Los limitados datos farmacocinéticos demuestran concentraciones muy bajas en leche materna (ver sección 5.2). Aunque estas concentraciones parecen ser clínicamente irrelevantes, el uso de Enalapril/ Hidroclorotiazida Teva en la lactancia no está recomendada en recién nacidos prematuros y durante las primeras semanas después del parto, debido al riesgo hipotético de efectos cardiovasculares y renales y debido a que no hay suficiente experiencia clínica. En el caso de un niño mayor, el uso de Enalapril/ Hidroclorotiazida Teva en una madre lactante puede ser considerado si este tratamiento es necesario para la madre y el niño se observa la aparición de cualquier efecto adverso.

Hidroclorotiazida

Hidroclorotiazida se excreta en leche materna en pequeñas cantidades.

Las tiazidas en altas dosis provocando diuresis intensa pueden inhibir la producción de leche. No está recomendado el uso de Enalapril/ Hidroclorotiazida Teva durante la lactancia. Si se utiliza el Enalapril/ Hidroclorotiazida Teva durante la lactancia, las dosis deben mantenerse tan bajas como sea posible.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Los efectos adversos comunicados con enalapril/hidroclorotiazida, enalapril sólo o hidroclorotiazida sola durante los estudios clínicos o después de la comercialización incluyen:

Las frecuencias de las reacciones adversas se clasifican de acuerdo a lo siguiente: muy frecuentes ($>1/10$), frecuentes ($>1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($>1/1.000$ a $<1/100$), raras ($>1/10.000$ a $<1/1.000$), muy raras ($<1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

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

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: anemia (incluyendo aplásica y hemolítica).

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

Trastornos endocrinos

Desconocidas: síndrome de la secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SSIHAD).

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 psiquiátricos

Frecuentes: depresión.

Poco frecuentes: confusión, insomnio, nerviosismo, disminución de la libido*

Raras: anormalidades del sueño, problemas de sueño.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefalea, síncope, alteración del gusto.

Poco frecuentes: somnolencia, parestesia, vértigo.

Raras: paresis (debido a la hipopotasemia)

Trastornos oculares

Muy frecuentes: visión borrosa

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

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: tinnitus.

Trastornos cardíacos

Muy frecuentes: mareos.

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

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

Trastornos vasculares

Frecuentes: hipotensión, hipotensión ortostática

Poco frecuentes: enrojecimiento.

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: infiltraciones pulmonares, rinitis, alveolitis alérgica/neumonía eosinofílica.

Muy raras: síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (ver sección 4.4)

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes:	náuseas.
Frecuentes:	diarrea, dolor abdominal
Poco frecuentes:	íleo, pancreatitis, vómitos, dispepsia, estreñimiento, anorexia, irritación gástrica, boca seca, úlcera péptica, flatulencia*
Raras:	estomatitis/aftas, glositis.
Muy raras:	angioedema intestinal

Trastornos hepatobiliares

Raras: insuficiencia hepática, hepatitis – hepatocelular o colestática, necrosis hepática (puede ser mortal), ictericia, colestasis (en particular en pacientes con colelitiasis pre-existente).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes:	se ha comunicado rash (exantema), hipersensibilidad/edema angioneurótico 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 eritematosos cutáneo, pénfigo, eritrodermia.

Se ha descrito un complejo sintomático que puede incluir alguna o todas las siguientes reacciones: fiebre, serositis, vasculitis, mialgia/miositis, artralgia/artritis, ANA positivo, ESR elevado, eosinofilia y leucocitosis. Puede producirse rash, fotosensibilidad u otras manifestaciones dermatológicas.

Trastornos musculoesqueléticos y tejido conectivo

Frecuentes:	calambres musculares**
Poco frecuentes:	artralgia

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes:	disfunción renal, insuficiencia renal, proteinuria.
Raras:	oliguria, nefritis intersticial

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes:	impotencia.
Raras:	ginecomastia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes:	astenia.
Frecuentes:	dolor en el pecho, 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, aumento de la bilirrubina sérica.

* Estas reacciones adversas son sólo pertinentes para las dosis de hidroclorotiazida 12,5 mg y 25 mg

** La frecuencia de los calambres musculares, como común se refiere a las dosis de hidroclorotiazida 12,5 mg y 25 mg, mientras que la frecuencia del evento es poco común en lo que respecta a 6 mg de hidroclorotiazida.

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 HCTS y CPNM (ver también las secciones 4.4 y 5.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas de medicamentos 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](https://www.notificaram.es)

4.9. Sobredosis

No se dispone de información específica acerca del tratamiento de una sobredosis con Enalapril/Hidroclorotiazida Teva 20 mg/12,5 mg.

El tratamiento es sintomático y de soporte. Se debe interrumpir el tratamiento con enalapril/hidroclorotiazida y se debe vigilar cuidadosamente al paciente. Las medidas recomendadas incluyen inducción del vómito, administración de carbón activo y administración de un laxante y/o lavado gástrico si la ingestión es reciente y corregir la deshidratación, el desequilibrio electrolítico y la hipotensión, mediante procedimientos establecidos.

Asociado con enalapril

La manifestación más notoria de sobredosificación que se ha observado hasta ahora ha sido marcada hipotensión, 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 enalapril, respectivamente.

El tratamiento recomendado de la sobredosificación es la infusión intravenosa de solución salina normal. Si se produce hipotensión, el paciente debe ser colocado en posición de shock. Si está disponible, también se puede considerar, el tratamiento con una infusión de angiotensina II y/o de catecolaminas por vía intravenosa. Si la ingestión es reciente, se tomarán medidas encaminadas a eliminar el enalapril (por ejemplo, emesis, lavado gástrico, administración de absorbentes y sulfato de sodio). Puede extraerse el enalaprilato de la circulación general por hemodiálisis (ver sección 4.4). La terapia con marcapasos está indicada para bradicardia resistente al tratamiento. Se deben monitorizar continuamente los signos vitales, los electrolitos séricos y las concentraciones de creatinina.

Asociado con hidroclorotiazida

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

Combinación

El tratamiento es sintomático y de soporte. Se debe interrumpir el tratamiento con Enalapril/HCTZ 20 mg/12.5 mg y se debe vigilar cuidadosamente al paciente. Las medidas recomendadas incluyen inducción del vómito, administración de carbón activo y administración de un laxante y/o lavado gástrico si la ingestión de los comprimidos es reciente. Cualquier deshidratación, trastornos en el equilibrio electrolítico e hipotensión, se deben tratar de manera adecuada. El enalaprilato se puede eliminar de la circulación sanguínea por hemodiálisis (ver sección 4.4). No se ha establecido el grado de eliminación de hidroclorotiazida.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores del ECA y diuréticos
Código ATC: C09B A02

Mecanismo de acción farmacológico

Asociado con enalapril

Enalapril maleato es la sal maleato de enalapril, un derivado de dos aminoácidos, L-alanina y L-prolina. La enzima de conversión de angiotensina (ECA) es una peptidil dipeptidasa que cataliza la conversión de la angiotensina I 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 (debido a la supresión de 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 también puede bloquear la degradación de bradicinina, un potente péptido vasodepresor. Sin embargo, aún no se ha determinado el papel de esta acción en los efectos terapéuticos de enalapril.

Asociado con hidroclorotiazida

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

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

Características del tratamiento antihipertensivo

Enalapril

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

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

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

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

En estudios hemodinámicos realizados en pacientes con hipertensión esencial, la disminución de la presión arterial se acompañó de una reducción de la resistencia arterial periférica, con aumento del gasto 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 agua. Sin embargo, generalmente los índices aumentaron en los pacientes que tenían el índice de filtración glomerular bajo antes del tratamiento.

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

Cuando se administra junto con diuréticos de tipo tiazídico, los efectos antihipertensivos de enalapril son por lo menos aditivos. El enalapril puede reducir o evitar el desarrollo de la hipopotasemia inducida por tiazidas.

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 aliskiren 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 aliskiren 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 aliskiren que en el de placebo.

Hidroclorotiazida

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

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

Asociado con la combinación

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

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

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

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (≥ 50.000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23 – 1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68 – 4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7 – 2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0 – 4,9) con el uso de dosis altas (~ 25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7 – 10,5) con la dosis acumulada más alta (~ 100.000 mg) (ver también sección 4.4).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

Asociado con enalapril

Absorción

Enalapril administrado por vía oral se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones séricas máximas en el término de una hora. Basándose en su recuperación en la orina, la fracción de enalapril que se absorbe del maleato 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.

Distribución

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

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

Lactancia

Después de una dosis única oral de 20 mg en cinco mujeres en periodo puerperal, la concentración media de enalapril en leche materna fue de 1,7 µg/L (rango de 0,54 a 5,9 µg/L) a las 4 a 6 horas después de la dosis. La concentración media de enalaprilato fue 1,7 µg/L (rango de 1,2 a 2,3 µg/L); las concentraciones máximas se produjeron en varios momentos durante un periodo de 24 horas. Utilizando los datos de la concentración máxima en leche materna, la máxima ingesta estimada de un único lactante sería sobre 0,16% de la dosis ajustada al peso materno. Una mujer que hubiera estado tomando 10 mg de enalapril diario por vía oral durante 11 meses tendría concentraciones máximas de enalapril en leche materna de 2 µg/L a las 4 horas después de una dosis y concentraciones máximas de enalaprilato de 0,75 µg/L alrededor de las 9 horas después de la dosis. La cantidad total de enalapril y enalaprilato detectadas en leche materna durante un periodo de 24 horas fue 1,44 µg/L y 0,63 µg/L respectivamente. Los niveles de enalaprilato en leche materna fueron indetectables (< 0,2 µg/L) 4 horas después de una dosis única de 5 mg de enalapril en una madre y de 10 mg en dos madres; no se determinaron las concentraciones de enalapril.

Biotransformación

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

Eliminación

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

Insuficiencia renal

La exposición de enalapril y enalaprilato en pacientes con insuficiencia renal está aumentada. En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina 40-60 ml/min), el AUC 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 AUC 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, dosis en insuficiencia renal).

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

Asociado con hidroclorotiazida

Absorción

La absorción oral de hidroclorotiazida es relativamente rápida.

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

Distribución

La unión a proteínas es aproximadamente del 40%.

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

Eliminación

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

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan un riesgo especial para humanos en base a estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad con administración repetida, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Los estudios de toxicidad reproductiva 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 el período de lactancia.

Se ha demostrado que el compuesto atraviesa la placenta y se elimina 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 (produce lesión y/o muerte del feto) cuando se administran durante el segundo o tercer trimestre.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz

Almidón pregelatinizado (maíz)

Hidrógeno carbonato sódico

Estearato magnésico

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase blister de hoja formada en frío de poliamida orientada (OPA)/Alu/PVC/ hoja de aluminio que contiene 14, 20, 28, 28 (4x7), 30, 49, 49 (49x1), 50, 56, 60, 90, 98, 98 (14x7) y 100 comprimidos. Envases hospitalarios de 50 ó 300 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.

C/ Anabel Segura 11, Edificio Albatros B, 1ª planta.

28108 Alcobendas. Madrid.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

68.604

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

Marzo 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2022