

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

enalapril/hidroclorotiazida cinsa 20 mg/12,5 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipientes: cada comprimido contiene 16 mg de lactosa monohidrato, 0,084 mg de sodio (como carboximetilalmidón sódico de patata) y 4,78 mg de aceite de ricino hidrogenado.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

Comprimidos de color amarillo, cilíndricos, biconvexos, ranurados en una cara y con código en la otra.

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:

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.

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

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 a grave) (ver sección 4.3.).

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

Pacientes de edad avanzada:

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

En caso de deterioro de la función renal la dosis deberá adecuarse a la misma (ver sección 4.4).

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en la población pediátrica.

Método de administración:

Vía oral. Los comprimidos pueden tomarse independientemente de la ingestión de alimentos.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al enalapril, a la hidroclorotiazida, o a alguno de los excipientes.
- Hipersensibilidad a cualquier otro inhibidor de la ECA.
- Hipersensibilidad a otros fármacos derivados de las sulfonamidas.
- Antecedentes de angioedema asociado con tratamiento previo con un inhibidor de la ECA.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), anuria
- Insuficiencia hepática grave
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.4. y 4.6).
- Lactancia (ver sección 4.6)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Enalapril-hidroclorotiazida

Insuficiencia renal

No se debe administrar enalapril/hidroclorotiazida cinfa a pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <80 ml/min), hasta que el ajuste de los componentes individuales haya demostrado la necesidad de las dosis presentes en el comprimido combinado.

Se recomienda monitorizar la función renal durante el tratamiento con enalapril/hidroclorotiazida cinfa.

Efecto sobre los niveles de potasio

La combinación de enalapril con un diurético en dosis bajas no excluye necesariamente el desarrollo de hiperpotasemia. Debe por tanto monitorizarse el potasio sérico a intervalos regulares.

Hiperpotasemia (ver también la sección 4.5.).

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 cinfa y alguno de los fármacos mencionados anteriormente se considera necesario, deben utilizarse con precaución y con frecuente monitorización del potasio sérico.

Enalapril

Hipotensión sintomática

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 tiene disminuido el volumen circulante debido, por ejemplo, a tratamiento con diuréticos, restricción de la ingestión de sal, diálisis, diarrea o vómito (ver sección 4.5. y 4.8.). En pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión sintomática. Ésta es más probable que ocurra en aquellos pacientes con grados más graves de insuficiencia cardíaca, como se refleja por el uso de dosis altas de diuréticos del asa, hiponatremia o insuficiencia renal funcional. Se debe vigilar cuidadosamente a estos pacientes tanto al iniciar el tratamiento como cada vez que se ajuste la dosificación de enalapril y/o del diurético.

Consideraciones similares pueden ser aplicables a pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, en los que una disminución excesiva de la presión arterial podría ocasionar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si se produce hipotensión se debe poner al paciente en decúbito y, si es necesario, se le debe administrar solución salina isotónica por vía intravenosa. Una respuesta hipotensiva 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.

En algunos pacientes con insuficiencia cardíaca y presión arterial normal o baja, enalapril puede ocasionar un descenso adicional de la presión arterial sistémica. Este efecto es previsible y generalmente no obliga a interrumpir el tratamiento. Si aparecen síntomas de hipotensión sintomática, puede ser necesario disminuir la dosificación y/o suspender la administración del diurético y/o de enalapril.

Estenosis de la válvula aórtica o mitral/Miocardiopatía hipertrófica

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

Insuficiencia renal

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 del potasio y la creatinina.

Principalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal, se ha comunicado insuficiencia renal en asociación con enalapril. Si se descubre rápidamente y se trata adecuadamente, la insuficiencia renal cuando se asocia al tratamiento con enalapril es habitualmente reversible.

Algunos pacientes hipertensos, sin indicios de enfermedad renal preexistente, han presentado aumentos de la urea sanguínea y de la creatinina cuando se les ha administrado enalapril al mismo tiempo que un diurético. Puede ser necesario disminuir la dosificación de enalapril y/o suspender la administración del diurético. Esta situación puede aumentar la posibilidad de estenosis de la arteria renal subyacente (ver sección 4.4.).

Hipertensión renovascular

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

Trasplante de riñón

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

Insuficiencia hepática

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

Neutropenia/Agranulocitosis

En pacientes tratados con inhibidores de la ECA se han comunicado casos de neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones, la neutropenia es rara. Debe utilizarse enalapril con extrema precaución en pacientes con enfermedad del colágeno vascular, sometidos a tratamiento inmunosupresor, tratamiento con alopurinol o procainamida, o que presentan una combinación de estas complicaciones, sobre todo si la función renal estaba alterada previamente. Algunos de ellos desarrollaron infecciones graves que en unos pocos casos no respondieron al tratamiento antibiótico intenso. Si se emplea enalapril en estos pacientes, hay que considerar la realización periódica de controles de la cifra de leucocitos para informar sobre cualquier signo de infección.

Hipersensibilidad/Edema Angioneurótico

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

El edema angioneurótico asociado a edema de la laringe o edema de la lengua puede ser mortal.

Los pacientes con la lengua, glotis o laringe afectados son propensos a experimentar obstrucción de las vías respiratorias, especialmente aquellos con antecedentes de cirugía en las vías respiratorias. Si afecta a la lengua, la glotis o la laringe, puede provocar obstrucción respiratoria, por lo que se debe

administrar rápidamente el tratamiento apropiado, que puede incluir una solución de adrenalina al 1:1000 (0,3 ml a 0,5 ml) por vía subcutánea y/o medidas para asegurar una vía aérea adecuada.

Se ha comunicado que los pacientes de raza negra que reciben inhibidores de la ECA tienen una mayor incidencia de angioedema comparados con los pacientes no negros.

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

Reacciones anafilactoides durante la desensibilización a himenópteros

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

Reacciones anafilactoides en el curso de aféresis con LDL

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

Pacientes en hemodiálisis:

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

Pacientes diabéticos

En pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina, se debe vigilar estrechamente el control glucémico durante el primer mes de tratamiento con un inhibidor de la ECA (ver sección 4.5).

Tos

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

Cirugía/Anestesia

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.

Hiperpotasemia

Se han observado elevaciones en el potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo enalapril. Los pacientes con riesgo de desarrollar hiperpotasemia son aquellos con insuficiencia renal, diabetes mellitus, o aquellos utilizando concomitantemente diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio; o aquellos pacientes que tomen otros fármacos asociados con elevaciones del potasio sérico (p. ej. heparina). Si el uso

concomitante de los fármacos mencionados anteriormente se considera necesario, se recomienda la monitorización constante del potasio sérico.

Litio

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

Población pediátrica

Hay limitada experiencia sobre la seguridad y eficacia en niños hipertensos > 6 años, pero no hay experiencia en otras indicaciones. Hay limitados datos disponibles sobre la farmacocinética en niños menores de 2 meses. No se recomienda enalapril en la población pediátrica en otra indicación distinta a la hipertensión.

No se recomienda enalapril en recién nacidos y pacientes pediátricos con filtración glomerular < 30 ml/min/1,73 m², ya que no hay datos disponibles.

Embarazo y lactancia

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

No se recomienda el uso de enalapril durante la lactancia.

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 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 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. Durante el tratamiento con tiazidas puede manifestarse diabetes mellitus latente (ver 4.5.).

Aumentos de los niveles de colesterol y triglicéridos pueden asociarse con el tratamiento con diuréticos tiazídicos.

El tratamiento con tiazidas puede precipitar hiperuricemia y/o gota en ciertos pacientes. Sin embargo, enalapril puede aumentar el ácido úrico en orina y, por tanto, atenuar el efecto hiperuricémico de la hidroclorotiazida.

Desequilibrio electrolítico

Las tiazidas pueden producir un desequilibrio hidroelectrolítico (hipocaliemia, 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. El riesgo de hipocaliemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes con diuresis marcada, en pacientes con ingestión oral inadecuada de electrolitos, o en pacientes tratados concomitantemente con corticoesteroides o ACTH (ver sección 4.5.).

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

Las tiazidas pueden aumentar la excreción urinaria de magnesio, produciendo hipomagnesemia.

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 puede producir molestias de estómago y diarrea porque contiene aceite de ricino hidrogenado.

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

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

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 IECA. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos con IECA puede producir un aumento adicional de las concentraciones de litio y potenciar el riesgo de toxicidad por litio.

No se recomienda el uso de la combinación 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) incluyendo a los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2

La administración crónica de AINE puede reducir el efecto antihipertensivo de un IECA o puede disminuir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de los diuréticos.

Los AINE y los IECA tienen un efecto adicional sobre el incremento del potasio sérico y pueden provocar un deterioro de la función renal. Estos efectos generalmente son reversibles. Raramente puede producirse insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con función renal comprometida como en personas de edad avanzada o pacientes deshidratados.

Enalapril

Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio

Los IECA 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 está indicado el uso concomitante debido a una demostrada hipopotasemia, deben utilizarse con precaución y con frecuente monitorización del potasio sérico (ver sección 4.4).

Diuréticos (tiazida o diuréticos del asa)

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

Otros fármacos antihipertensivos

El uso concomitante de estos fármacos puede aumentar los efectos hipotensores de enalapril. 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 los IECA. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos con IECA 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 con litio, pero si la combinación se considera necesaria, se deberán vigilar cuidadosamente las concentraciones séricas de litio (ver sección 4.4).

Antidepresivos tricíclicos/Antipsicóticos/Anestésicos/Estupefacientes

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

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) incluyendo a los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo a los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (inhibidores de la COX-2), pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otros fármacos antihipertensivos. Por tanto, el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA puede ser atenuado por los AINEs, incluyendo a los inhibidores selectivos de la COX-2.

La administración crónica de AINEs puede reducir el efecto antihipertensivo de un inhibidor de la ECA.

En algunos pacientes con la función renal comprometida (p. ej. pacientes de edad avanzada o pacientes que tengan depleción de volumen, incluyendo aquellos en tratamiento con diuréticos), que están siendo tratados con fármacos antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo a los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, la coadministración de antagonistas del receptor de la angiotensina II o inhibidores de la ECA puede resultar en un incremento del potasio sérico y provocar un deterioro adicional de la función renal. Estos efectos generalmente son reversibles.

Simpaticomiméticos

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

Antidiabéticos

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

Alcohol

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

Ácido acetilsalicílico, trombolíticos y betabloqueantes

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

Oro

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

Hidroclorotiazida

Medicamentos que afectan a los niveles de potasio:

El efecto reductor de potasio de la hidroclorotiazida (ver sección 4.4.) puede ser potenciado por la administración conjunta de otros medicamentos asociados a la pérdida de potasio e hipocaliemia (p. ej. otros diuréticos kaliuréticos, laxantes, corticoesteroides, ACTH, amfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica o derivados del ácido salicílico). Por lo tanto, no se recomienda su uso concomitante.

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.

Resinas (Colestiramina y colestipol):

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

Glucósidos digitálicos:

La hipocaliemia o la hipomagnesemia inducida por tiazidas pueden favorecer la aparición de arritmias cardíacas inducidas por digitálicos.

Medicamentos afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio:

Se recomienda un control periódico de los niveles séricos de potasio y del ECG cuando se administre una combinación de Enalapril/Hidroclorotiazida con medicamentos que se ven afectados por alteraciones de los niveles séricos de potasio (p. ej. glucósidos digitálicos y antiarrítmicos) y con los siguientes fármacos (incluyendo algunos antiarrítmicos) que inducen torsades de pointes (taquicardia ventricular), siendo la hipocaliemia un factor de predisposición para torsades de pointes:

- Antiarrítmicos de Clase Ia (p. ej. quinidina, hidroquinidina, disopiramida).
- Antiarrítmicos de Clase III (p. ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida).
- Algunos antipsicóticos (p. ej. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol).
- Otros (p. ej. bepridilo, cisaprida, difenamilo, eritromicina i.v., halofantrina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacino, terfenadina, vincamina i.v.).

Relajantes musculares no despolarizantes de la musculatura esquelética (p. ej. tubocurarina):

El efecto de los relajantes no despolarizantes de la musculatura esquelética puede ser potenciado por hidroclorotiazida.

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

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

Antidiabéticos orales e insulina:

El tratamiento con tiazidas puede influir en la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario el ajuste de la dosis del antidiabético (ver sección 4.4).

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.

Aminas presoras (p. ej. noradrenalina):

El efecto de las aminas presoras puede ser disminuido.

Medicamentos usados para el tratamiento de la gota (probenecid, sulfinpirazona 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 sulfinpirazona. 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.

Fármacos citotóxicos (p. ej. ciclofosfamida, metotrexato):

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

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.

Alcohol, barbitúricos y analgésicos narcóticos:

Puede producirse hipotensión ortostática.

Amfotericina B (parenteral), carbenoxolona, corticoesteroides, corticotropina (ACTH) o laxantes estimulantes:

La hidroclorotiazida puede provocar intensificación de la depleción de electrolitos, particularmente hipocaliemia.

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. Embarazo y lactancia

Embarazo:

No se recomienda el uso de inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). El uso de inhibidores de la ECA está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres 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, hiperpotasiemia) (ver sección 5.3).

Si la exposición a inhibidores de la ECA ha ocurrido durante el segundo trimestre del embarazo, se recomienda hacer una revisión ecográfica de la función renal y del cráneo.

Los niños cuyas madres hayan tomado inhibidores de la ECA deben ser observados estrechamente en relación a hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

La exposición prolongada a hidroclorotiazida durante el tercer trimestre del embarazo puede producir isquemia fetoplacentaria y retraso en el crecimiento. Adicionalmente se han registrado casos raros de hipoglucemia y trombocitopenia en recién nacidos expuestos al final del embarazo. La hidroclorotiazida puede reducir el volumen plasmático así como el flujo sanguíneo del útero y placenta. Las tiazidas no deben administrarse para el tratamiento del edema fisiológico durante el embarazo.

No se recomienda el uso rutinario de diuréticos en embarazadas sanas, pues expone a la madre y al feto a un riesgo innecesario, que incluye ictericia fetal o neonatal, trombocitopenia y, posiblemente, otras reacciones adversas que han ocurrido en adultos. No hay experiencia respecto a la extracción de la hidroclorotiazida, que también pasa a través de la placenta, de la sangre del recién nacido.

Lactancia:

Enalapril y enalaprilato son excretados en la leche materna pero no se han determinado sus efectos en el lactante. Las tiazidas también aparecen en la leche materna. Por tanto, no se debe administrar enalapril/hidroclorotiazida en la lactancia.

La utilización de tiazidas durante la lactancia se ha asociado a una disminución o ausencia de secreción de leche. Se ha observado hipersensibilidad a agentes tipo sulfonamida, hipocaliemia e ictericia nuclear.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Enalapril-Hidroclorotiazida

Las reacciones adversas comunicadas para enalapril-hidroclorotiazida incluyen:

[Muy frecuentes ($>1/10$); 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 ($<1/10.000$), incluyendo casos aislados.]

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Raras: descenso de la hemoglobina, descenso del hematocrito.

Trastornos endocrinos:

Muy raras: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Poco frecuentes: hiperglucemia, hiperuricemia, gota, hipopotasiemia.

Trastornos del sistema nervioso y psiquiátrico:

Muy frecuentes: mareos.

Frecuentes: insomnio, parestesia, cefalea, disminución de la libido.

Poco frecuentes: nerviosismo, somnolencia, vértigo.

Trastornos del oído y del laberinto:

Poco frecuentes: tinnitus.

Trastornos cardíacos y vasculares:

Frecuentes: hipotensión ortostática, síncope.

Poco frecuentes: dolor torácico, hipotensión no ortostática, palpitaciones, taquicardia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: tos.

Poco frecuentes: disnea.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: náuseas, diarrea, vómitos.

Poco frecuentes: dispepsia, dolor abdominal, estreñimiento, flatulencia, boca seca.

Raras: pancreatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

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

Raras: prurito, síndrome de Stevens-Johnson.

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: calambres musculares.

Poco frecuentes: artralgia.

Trastornos renales y urinarios:

Raras: disfunción renal, insuficiencia renal.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Frecuentes: impotencia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: fatiga, astenia.

Exploraciones complementarias:

Poco frecuentes: aumentos en la urea sanguínea, aumentos en la creatinina sérica.

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

Enalapril

Las reacciones adversas comunicadas para enalapril incluyen:

[Muy frecuentes ($>1/10$); 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 ($<1/10.000$), incluyendo casos aislados.]

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, pancitopenia, linfadenopatía, enfermedades autoinmunes.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Poco frecuentes: hipoglucemia (ver sección 4.4.).

Trastornos del sistema nervioso y psiquiátrico:

Frecuentes: cefalea, depresión.

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

Raras: alteraciones del sueño, problemas de sueño.

Trastornos oculares:

Muy frecuentes: visión borrosa.

Trastornos cardíacos y vasculares:

Muy frecuentes: mareos.

Frecuentes: hipotensión (incluyendo hipotensión ortostática), síncope, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, posiblemente secundario a una excesiva hipotensión en pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4.), dolor torácico, trastornos del ritmo cardíaco, angina de pecho, taquicardia.

Poco frecuentes: hipotensión ortostática, palpitaciones.

Raras: fenómeno de Raynaud.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy frecuentes: tos.

Frecuentes: disnea.

Poco frecuentes: rinorrea, picor de garganta y ronquera, broncoespasmo/asma.

Raras: infiltrados pulmonares, rinitis, alveolitis alérgica/neumonía eosinofílica.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: náuseas.

Frecuentes: diarrea, dolor abdominal, alteración del gusto.

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

Raras: estomatitis/aftas, glositis.

Muy raras: angioedema intestinal.

Trastornos hepatobiliares:

Raras: insuficiencia hepática, hepatitis - hepatocelular o colestásica, hepatitis incluyendo necrosis, colestasis (incluyendo ictericia).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: erupción cutánea, 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, pénfigo, eritroderma.

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

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: disfunción renal, insuficiencia renal, proteinuria.

Raras: oliguria.

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: fatiga.

Poco frecuentes: calambres musculares, rubor, tinnitus, malestar general, fiebre.

Exploraciones complementarias:

Frecuentes: hiperpotasemia, aumentos en la creatinina sérica.

Poco frecuentes: aumentos en la urea sanguínea, hiponatremia.

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

Hidroclorotiazida

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Hiper glucemia, glucosuria, hiperuricemia, alteraciones electrolíticas incluyendo hiponatremia e hipocaliemia.

Trastornos del sistema nervioso:

Mareos, vértigo, parestesia, cefalea, xantopía.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica.

Trastornos vasculares:

Angeítis necrotizante (vasculitis, vasculitis cutánea).

Trastornos gastrointestinales:

Anorexia, irritación gástrica, náuseas, vómitos, cólicos, diarrea, estreñimiento, ictericia (ictericia colestásica intrahepática), pancreatitis, sialadenitis.

Trastornos hepatobiliares:

Ictericia (incluyendo ictericia colestásica intrahepática).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Púrpura, fotosensibilidad, erupción cutánea, urticaria, angeítis necrotizante (vasculitis, vasculitis cutánea), fiebre, distrés respiratorio incluyendo neumonitis y edema pulmonar, reacciones anafiláticas, dermatitis exfoliativa incluyendo necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, alopecia.

Trastornos renales y urinarios:

Disfunción renal, nefritis intersticial, insuficiencia renal.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Calambres musculares, debilidad, nerviosismo.

Trastornos oculares:

Visión borrosa transitoria.

4.9. Sobredosis

Enalapril/hidroclorotiazida:

No se dispone de información específica en cuanto al tratamiento de la intoxicación con enalapril/hidroclorotiazida.

El tratamiento es sintomático y de soporte.

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

Las medidas sugeridas incluyen inducción de emesis y/o lavado gástrico, y corrección de la deshidratación, desequilibrio de los electrolitos e hipotensión mediante los procedimientos establecidos.

Enalapril:

Hay limitados datos disponibles sobre la sobredosis en humanos. La característica más sobresaliente de intoxicación informada hasta ahora ha sido hipotensión arterial intensa, a partir de unas seis horas después de la ingestión de los comprimidos, con bloqueo del sistema renina-angiotensina y estupor. Los síntomas asociados a la sobredosis de IECA 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 sobredosis consiste en la administración intravenosa de suero salino normal. Si se produce hipotensión, se colocará al paciente en posición de shock. También se considerará la posibilidad de una infusión de angiotensina II y/o la administración de catecolaminas por vía intravenosa, si se dispone de estos tratamientos. Si la ingestión es reciente, se tomarán medidas dirigidas a eliminar el enalapril (p. ej. vómito, lavado gástrico, administración de absorbentes y sulfato sódico). Se puede extraer el enalaprilato de la circulación general por hemodiálisis (ver sección 4.4). En caso de bradicardia resistente al tratamiento está indicada la implantación de un marcapasos. Se realizará una vigilancia continua de las constantes vitales, los electrolitos séricos y las concentraciones de creatinina.

Hidroclorotiazida:

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores ECA y diuréticos; código ATC: C09BA02

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

La ECA es idéntica a 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 cual enalapril/hidroclorotiazida disminuye la presión arterial es principalmente la inhibición del sistema renina-aldosterona-angiotensina, 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 agente 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.

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

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

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

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

Insuficiencia renal: La eliminación de enalapril y enalaprilato en pacientes con insuficiencia renal está aumentada. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina 40-60 ml/min), el ABC de enalaprilato en el estado de equilibrio fue aproximadamente 2 veces superior al de

pacientes con función renal normal después de la administración de 5 mg una vez al día. En la insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min), el ABC aumentó aproximadamente 8 veces. La semivida eficaz de enalaprilato después de múltiples dosis de enalapril se prolonga en esta etapa de la insuficiencia renal y el tiempo hasta el estado de equilibrio se retrasa (ver sección 4.2). Enalaprilato puede eliminarse de la circulación general por hemodiálisis. El aclaramiento en diálisis es de 62 ml/min.

Hidroclorotiazida:

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

Enalapril-hidroclorotiazida:

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Carbonato de magnesio (E-504), almidón pregelatinizado, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina (E-460), carboximetilalmidón sódico de patata Tipo A, almidón de maíz, dibehenato de glicerol, diestearato de glicerol, aceite de ricino hidrogenado, estearato de magnesio (E-470b), sílice coloidal anhidra, talco (E-553b), óxido de hierro amarillo (E-172).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

24 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister Aluminio/Aluminio.

Se presenta en envases de 28 y 500 (envase clínico) 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 a la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS CINFA, S.A.
Olaz-Chipi, 10 - Polígono Areta
31620 Huarte-Pamplona (Navarra)

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

65.699.

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

Octubre 2.003

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2011