

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Descripción general

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

#### Composición cualitativa y cuantitativa

Excipiente: Lactosa monohidrato, 110 mg de lactosa monohidrato/comprimido.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Los comprimidos son de color amarillo, redondos y ranurados.

La ranura es sólo para poder fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión en aquellos pacientes no controlados adecuadamente con un inhibidor de la ECA en monoterapia.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Hipertensión

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

Tratamiento diurético anterior

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

##### Posología en la insuficiencia renal

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

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

### Ancianos

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

### Niños

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

## **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a maleato de enalapril, hidroclorotiazida, o a alguno de los excipientes de Enalapril/Hidroclorotiazida Normon.
- Hipersensibilidad a los fármacos derivados de las sulfonamidas.
- Antecedentes de edema angioneurótico 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 trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- El uso concomitante de Enalapril-Hidroclorotiazida NORMON con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secciones 4.5 y 5.1).

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

### **Maleato de enalapril-hidroclorotiazida:**

#### Hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico

Raramente se observa hipotensión sintomática en pacientes hipertensos no complicados. La hipotensión sintomática es más probable que ocurra si el paciente hipertenso que recibe Enalapril/Hidroclorotiazida NORMON tiene disminuido el volumen circulante debido, por ejemplo, a tratamiento con diuréticos, restricción de la ingestión de sal, diarrea o vómito (ver secciones 4.5 y 4.8). En dichos pacientes, a intervalos regulares, se deben realizar determinaciones periódicas de los electrolitos séricos. Debe tenerse especial precaución en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular, en los cuales, una caída excesiva de la presión arterial podría resultar en un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. En pacientes hipertensos con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión sintomática.

Si se produce hipotensión se debe poner al paciente en decúbito y, si es necesario, se le debe administrar solución salina isotónica por vía intravenosa. Una respuesta hipotensora pasajera no constituye una contraindicación para dosis posteriores, que generalmente pueden administrarse sin problemas una vez que la presión arterial ha aumentado después de la expansión de volumen.

#### Insuficiencia renal

No se debe administrar Enalapril/Hidroclorotiazida NORMON a pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <80 ml/min y >30 ml/min), hasta que el ajuste de los componentes individuales haya demostrado la necesidad de utilizar las dosis presentes en el comprimido combinado (ver sección 4.2).

Algunos pacientes hipertensos, sin indicios de enfermedad renal preexistente, han presentado aumentos de la urea sanguínea y de la creatinina cuando se les ha administrado enalapril al mismo tiempo que un diurético (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo, Maleato de enalapril,

Insuficiencia renal; Hidroclorotiazida, Insuficiencia renal, en la sección 4.4). Si así ocurre, debe interrumpirse la administración de Enalapril/Hidroclorotiazida NORMON. Esta situación puede aumentar

la posibilidad de estenosis de la arteria renal subyacente (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo, Maleato de enalapril, Hipertensión renovascular en la sección 4.4.).

#### Hiperpotasemia

La combinación de enalapril con un diurético en dosis bajas no excluye necesariamente el desarrollo de hiperpotasemia (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo, Maleato de enalapril, Hiperpotasemia en la sección 4.4).

#### Litio

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

#### Lactosa

Enalapril/Hidroclorotiazida NORMON contiene menos de 200 mg de lactosa por comprimido. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### **Maleato de enalapril:**

##### Estenosis aórtica/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

Principalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal, se ha comunicado insuficiencia renal en asociación con enalapril. Si se descubre rápidamente y se trata adecuadamente, la insuficiencia renal cuando se asocia al tratamiento con enalapril es habitualmente reversible (ver sección 4.2 y Advertencias y precauciones de empleo, enalapril-Hidroclorotiazida, Insuficiencia renal; Hidroclorotiazida, Insuficiencia renal en la sección 4.4).

##### 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 monitorización estrecha y frecuente 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.

##### Hipertensión renovascular

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

##### Trasplante 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. (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo, Hidroclorotiazida, Insuficiencia hepática en la sección 4.4).

### Neutropenia/Agranulocitosis

En pacientes tratados con inhibidores de la ECA se han comunicado casos de neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones, la neutropenia es rara. Debe utilizarse enalapril con extrema precaución en pacientes con enfermedad 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/Hidroclorotiazida Normon y se establecerá una vigilancia adecuada hasta asegurarse de la completa resolución de los síntomas antes de dar de alta al paciente.

Incluso en aquellos casos en los que la hinchazón se limita sólo a la lengua, sin disnea, los pacientes pueden necesitar una observación prolongada ya que el tratamiento con antihistamínicos y corticoesteroides puede no ser suficiente.

Muy raramente, se han comunicado muertes debido a angioedema con edema de laringe o de lengua.

Los pacientes con la lengua, glotis o laringe afectados son propensos a experimentar obstrucción de las vías respiratorias, especialmente aquellos con antecedentes de cirugía en las vías respiratorias. Si afecta a la lengua, la glotis o la laringe, puede provocar obstrucción respiratoria, por lo que se debe administrar rápidamente el tratamiento apropiado, que puede incluir una solución de adrenalina al 1:1000 (0,3 ml a 0,5 ml) por vía subcutánea y/o medidas para asegurar una vía aérea adecuada.

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

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

### 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

No está indicado el uso de enalapril en pacientes que requieren diálisis por insuficiencia renal. Se han comunicado reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alto flujo (p.ej., AN 69<sup>®</sup>) 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 Advertencias y precauciones especiales de empleo, Hidroclorotiazida, Efectos metabólicos y endocrinos en la sección 4.4 y 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. (ver sección 4.5).

### 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 (p. ej., espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio; o aquellos pacientes que tomen otros fármacos asociados con elevaciones del potasio sérico (p. ej. heparina). El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio, especialmente en pacientes con la función renal alterada, puede producir un incremento significativo del potasio sérico. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, algunas mortales. Si el uso concomitante de los fármacos mencionados anteriormente se considera necesario, se recomienda la monitorización constante del potasio sérico. (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo, Enalapril-Hidroclorotiazida, Hiperpotasemia; Hidroclorotiazida, efectos metabólicos y endocrinos en la sección 4.4 y en la sección 4.5).

### Embarazo

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

### Diferencias étnicas

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

### Hidroclorotiazida

#### Insuficiencia renal

Las tiazidas pueden no ser los diuréticos apropiados para ser utilizados en pacientes con insuficiencia renal y son ineficaces con valores de aclaramiento de creatinina de 30 ml/min o inferiores (p. ej., insuficiencia

renal moderada o grave) (ver sección 4.2 y Advertencias y precauciones especiales de empleo, Enalapril-Hidroclorotiazida, Insuficiencia renal; Enalapril, insuficiencia renal en la sección 4.4). Si se verifica insuficiencia renal progresiva, caracterizada por aumento del nitrógeno no proteico, es necesaria una reevaluación cuidadosa del tratamiento, considerando la suspensión del tratamiento con el diurético. (Ver 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 puede precipitar un coma hepático (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo, Enalapril, Insuficiencia hepática).

#### 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 (véase Advertencias y precauciones especiales de empleo, Enalapril, pacientes diabéticos en la sección 4.4).

Aumentos de los niveles de colesterol y triglicéridos pueden asociarse con el tratamiento con diuréticos tiazídicos, sin embargo, con la dosis de 12,5 mg de hidroclorotiazida se han comunicado efectos mínimos o ningún efecto. Además, en estudios clínicos con 6 mg de hidroclorotiazida, no se comunicó ningún efecto clínicamente significativo sobre la glucosa, colesterol, triglicéridos, sodio, magnesio o potasio.

El tratamiento con tiazidas puede precipitar hiperuricemia y/o gota en ciertos pacientes. Este efecto hiperuricémico parece estar relacionado con la dosis y carece de importancia clínica a la dosis de 6 mg de hidroclorotiazida. Además, enalapril puede aumentar el ácido úrico en orina y, por tanto, atenuar el efecto hiperuricémico de la hidroclorotiazida.

A cualquier paciente que recibiera tratamiento diurético, se le deben realizar, a intervalos adecuados, determinaciones periódicas de electrolitos séricos.

Las tiazidas (incluso hidroclorotiazida) pueden producir un desequilibrio hidroelectrolítico (hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Los signos de aviso de un desequilibrio electrolítico son xerostomía, sed, debilidad, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales como náuseas y vómitos.

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

Se puede producir hiponatremia en pacientes edematosos en época de calor. La falta de cloruro generalmente es suave y normalmente no requiere tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción de calcio urinario y causar una intermitente y ligera elevación del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una hipercalcinemia marcada puede ser indicio de hiperparatiroidismo latente. Se deben suspender la tiazidas antes de llevar a cabo las pruebas de función paratiroidea.

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

#### Prueba antidopaje

La hidroclorotiazida contenida en esta especialidad farmacéutica puede producir un resultado analítico positivo en una prueba antidopaje.

#### Hipersensibilidad

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

#### Cáncer de piel no-melanoma

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

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

#### Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

Los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrásica que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen comienzo agudo de disminución de agudeza visual o dolor ocular y normalmente suelen ocurrir desde unas horas a unas semanas tras el comienzo del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión de forma permanente. El tratamiento primario es interrumpir la hidroclorotiazida tan rápidamente como sea posible. Si la presión intraocular permanece no controlada puede considerarse necesario un tratamiento médico o quirúrgico inmediato. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir un historial de alergia a las sulfonamidas o penicilinas.

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

#### **Maleato de enalapril-Hidroclorotiazida:**

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

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

##### Otros fármacos antihipertensivos

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

##### Litio

Se han comunicado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos con inhibidores de la ECA puede producir un aumento adicional de las concentraciones de litio y potenciar el riesgo de toxicidad por litio.

No se recomienda el uso de Enalapril-Hidroclorotiazida NORMON con litio, pero si la combinación se considera necesaria, se deberán vigilar cuidadosamente las concentraciones séricas de litio (ver sección 4.4).

##### Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

La administración crónica de AINEs (incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2) puede reducir el efecto antihipertensivo de un inhibidor de la ECA o puede disminuir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de los diuréticos.

Los AINEs (incluyendo los inhibidores de la COX-2) y los inhibidores de la ECA tienen un efecto adicional sobre el incremento del potasio sérico y pueden provocar un deterioro de la función renal. Estos efectos generalmente son reversibles. Raramente puede producirse insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con función renal comprometida como ancianos o pacientes deshidratados, incluyendo aquellos en tratamiento con diurético).

### **Maleato de enalapril:**

#### Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio

Los inhibidores de la ECA reducen la pérdida de potasio inducida por los diuréticos. Los diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, 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 4.2 y 4.4). Se pueden reducir los efectos hipotensores suspendiendo la administración del diurético o aumentando el volumen o la ingesta de sal.

#### Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona

En las publicaciones se ha comunicado que en pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida, insuficiencia cardiaca o con diabetes con daño terminal en un órgano, el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona se asocia con una mayor frecuencia de hipotensión, síncope, hiperpotasemia y daños en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) cuando se compara con el uso de un fármaco único del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El bloqueo dual (p.ej. añadir un inhibidor de la ECA a un antagonista del receptor de la angiotensina II) debe limitarse a casos definidos individualmente con estrecha vigilancia de la función renal, de los niveles de potasio y de la tensión arterial.

#### Antidepresivos tricíclicos/Antipsicóticos/Anestésicos

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

#### Simpaticomiméticos

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

#### Antidiabéticos

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

#### Alcohol

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

#### Ácido acetilsalicílico, trombolíticos y betabloqueantes

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

#### Oro

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



### **Hidroclorotiazida:**

Relajantes musculares no despolarizantes de la musculatura esquelética (por ejemplo, tubocurarina):

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

Alcohol, barbitúricos y analgésicos narcóticos:  
Puede producirse hipotensión ortostática

Fármacos antidiabéticos (fármacos orales e insulina)  
Puede requerirse ajuste de dosis del fármaco antidiabético (ver sección 4.8).

Resinas de colestiramina y colestipol:  
La absorción de hidroclorotiazida se puede retardar o reducir en presencia de resinas de intercambio iónico. 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.

Aumento del intervalo QT(p. ej.,quinidina,procaïnamida,amiodarona,sotalol)  
Riesgo elevado de torsades de pointes.

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

Corticoesteroides,ACTH  
Reducción intensa de electrolitos, principalmente hipopotasemia,

Diuréticos, caluréticos(p.ej, furosemida),carbenoxolona o uso excesivo de laxantes.  
Hidroclorotiazida puede aumentar la pérdida de potasio y/o magnesio.

Aminas hipertensoras(p.ej., noradrenalina)  
El efecto de las aminas hipertensoras puede estar disminuido.

Citostáticos(p.ej.,ciclofosfamida,metotrexato)  
Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de fármacos citotóxicos y potenciar sus efectos mielodepresores.

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

#### **Inhibidores de la ECA:**

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

La evidencia epidemiológica en relación al riesgo de 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).

#### **Hidroclorotiazida:**

Hay limitada experiencia con el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes. Hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria. En base al mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre del embarazo pueden comprometerse la perfusión placentofetal y pueden tener efectos fetales y neonatales como ictericia, desequilibrio electrolítico y trombocitopenia. Hidroclorotiazida no debe utilizarse en caso de edema gestacional, hipertensión gestacional o preeclampsia debido al riesgo de reducción del volumen plasmático e hipoperfusión placentaria, sin un efecto beneficioso relacionado durante el desarrollo de la enfermedad. Hidroclorotiazida no puede administrarse a mujeres embarazadas para la hipertensión arterial, excepto a raras situaciones en las que no pueda utilizarse otro tratamiento alternativo.

#### **Lactancia**

##### **Enalapril:**

Los limitados datos farmacocinéticos demuestran muy bajas concentraciones en la leche humana (ver sección 5.2). Aunque estas concentraciones parecen ser clínicamente irrelevantes, no se recomienda el uso de Enalapril/Hidroclorotiazida NORMON 20mg/12,5 mg comprimidos en la lactancia de niños prematuros y en las primeras semanas después del parto, debido al hipotético riesgo de efectos cardiovasculares y renales y porque no hay suficiente experiencia clínica. En caso de un lactante más mayor, puede considerarse que el uso de Enalapril/Hidroclorotiazida NORMON 20 mg/12,5 mg comprimidos en una madre que está dando el pecho si este tratamiento es necesario para ella y debe observarse al niño por si aparece cualquier efecto adverso.

#### **Hidroclorotiazida:**

Hidroclorotiazida se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Las tiazidas a dosis altas que provocan diuresis intensa pueden inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de Enalapril/Hidroclorotiazida NORMON 20 mg/12.5 mg durante la lactancia. Si Enalapril/Hidroclorotiazida NORMON 20 mg/12.5 mg se usa durante la lactancia, las dosis deben mantenerse lo más bajas posibles.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

### **4.8. Reacciones adversas**

#### **Enalapril-Hidroclorotiazida:**

Las reacciones adversas comunicadas para enalapril-hidroclorotiazida incluyen:

[Muy frecuentes ( $>1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ); 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 de hematocrito, trombocitopenia, agranulocitosis, depresión de la médula ósea, leucopenia, pancitopenia, linfadenopatía, enfermedades autoinmunes.

#### Trastornos endocrinos:

No conocidas: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

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

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

*Raras;* aumento de la glucosa en sangre

*Muy raras:* hipercalcemia (ver sección 4.4)

#### Trastornos del sistema nervioso:

*Frecuentes:* cefalea, síncope, alteración del gusto.

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

*Raras:* parálisis (debido a hipopotasemia)

#### Trastornos psiquiátricos:

*Frecuentes:* depresión

*Poco frecuentes:* nerviosismo, libido disminuida

*Raras:* sueños anormales, trastornos del sueño.

#### Trastornos oculares:

*Muy frecuentes:* visión borrosa

*Frecuencia no conocida:* derrame coroideo.

#### Trastornos del oído y del laberinto:

*Poco frecuentes:* acúfenos.

#### Trastornos cardíacos y vasculares:

*Muy frecuentes:* mareos

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

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

*Raras:* fenómeno de Raynaud

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

*Muy frecuentes:* tos

*Frecuentes:* disnea

*Poco frecuentes:* rinorrea, dolor de garganta y ronquera, broncoespasmo/asma

*Raras:* infiltrados pulmonares, malestar respiratorio (incluyendo neumonía y edema pulmonar), rinitis, alveolitis alérgica/neumonía eosinofílica.

#### Trastornos gastrointestinales:

*Muy frecuentes:* náuseas

*Frecuentes:* diarrea, dolor abdominal

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

*Raras:* estomatitis/aftas, glositis

*Muy raras:* angioedema intestinal

#### Trastornos hepatobiliares:

*Raras:* insuficiencia hepática, necrosis hepática (que puede ser mortal), hepatitis-hepatocelular o colestásica, ictericia, colecistitis (en particular en pacientes con colelitiasis preexistente).

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

*Frecuentes:* erupción cutánea (exantema) Hipersensibilidad/edema angioneurótico: se ha comunicado edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe (ver sección 4.4)

*Poco frecuentes:* diaforesis, prurito, urticaria, alopecia

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

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

#### Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos:

*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:

*Frecuentes:* impotencia

*Raras:* ginecomastia

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

*Muy frecuentes:* astenia

*Frecuentes:* dolor torácico, fatiga.

*Poco frecuentes:* malestar general, fiebre. 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)

#### 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.

#### **Descripción de determinadas reacciones adversas**

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

#### **4.9. Sobredosis**

##### **Enalapril-hidroclorotiazida:**

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

laxante si la ingestión es reciente, y corrección de la deshidratación, desequilibrio de los electrolitos e hipotensión mediante los procedimientos establecidos.

#### **Maleato de Enalapril:**

Las características más importantes de la sobredosis comunicadas hasta ahora son una hipotensión intensa, que empieza una seis horas después de la ingestión de los comprimidos, asociada al bloqueo del sistema renina-angiotensina y estupor. Los síntomas asociados a la sobredosis de inhibidores de la ECA pueden incluir shock circulatorio, trastornos electrolíticos, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareos, ansiedad y tos. Después de la ingestión de 300 y 440 mg de maleato de enalapril se han comunicado niveles séricos de enalaprilato 100 y 200 veces superiores, respectivamente, a los que suelen observarse después de dosis terapéuticas.

El tratamiento recomendado de la sobredosis consiste en la perfusión intravenosa de suero fisiológico. 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 (hipopotasiemia, hipocloremia, hiponatremia) y por la deshidratación resultante de diuresis excesiva. Si también se han administrado digitálicos, la hipopotasiemia puede acentuar las arritmias cardíacas.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Enalapril y diuréticos, Código ATC: C09BA02

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

La ECA es idéntica a la cininasa II. Por tanto, Enalapril/Hidroclorotiazida NORMON 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 NORMON.

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

La administración de Enalapril/Hidroclorotiazida NORMON 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 NORMON no se ha asociado con un aumento rápido de la presión arterial.

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

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

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

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

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

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ ( $\geq 50.000$  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 ( $\sim 25.000$  mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta ( $\sim 100.000$  mg) (ver también sección 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Enalapril:

Enalapril administrado por vía oral se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones séricas máximas en el término de una hora. Basándose en su recuperación en orina, la fracción de enalapril que se absorbe del comprimido de enalapril administrado por vía oral es del 60% aproximadamente. La presencia de alimentos en el tubo digestivo no influye en la absorción oral de enalapril.

Tras la absorción, el enalapril oral se hidroliza rápida y extensamente en enalaprilato, un potente inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina. El enalaprilato alcanza concentraciones máximas en el suero 4 horas después de una dosis oral de enalapril. La semivida eficaz para la acumulación de enalaprilato después de varias dosis de enalapril oral es de 11 horas. En sujetos con función renal normal, las concentraciones séricas de enalaprilato alcanzaron su estado de equilibrio después de 4 días de tratamiento.

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

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

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

### Insuficiencia renal

La eliminación de enalapril y enalaprilato en pacientes con insuficiencia renal está aumentada. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina 40-60 ml/min), el ABC de enalaprilato en el estado de equilibrio fue aproximadamente 2 veces superior al de pacientes con función renal normal después de la administración de 5 mg una vez al día. En la insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <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 Posología y forma de administración). Enalaprilato puede eliminarse de la circulación general por hemodiálisis. El aclaramiento en diálisis es de 62 ml/min.

### Lactancia

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

Una mujer que hubiera estado tomando 10 mg de enalapril oral al día durante 11 meses tendría concentraciones máximas de enalapril en leche de 2 µg/l 4 horas después de una dosis y concentraciones máximas de enalaprilato de 0,75 µg/l unas 9 horas después de la dosis. La cantidad total de enalapril y

enalaprilato determinadas en leche durante el periodo de 24 horas fue de 1,44 µg/L y 0,63 µg/L de leche, respectivamente.

Los niveles de enalaprilato en leche fueron indetectables (<0,2 µg/l) 4 horas después de una dosis única de 5 mg de enalapril en una madre y 10 mg en dos madres; no se determinaron los niveles de enalapril.

### **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 teratogénico. En un estudio en el que se trató a ratas hembras antes del apareamiento y durante la gestación, se produjo un aumento de la incidencia de muerte de las crías durante la lactancia. Se ha demostrado que tanto enalapril como hidroclorotiazida atraviesan la placenta y se eliminan con la leche materna. Se ha demostrado que los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, como clase, son tóxicos para el feto (producen lesión y/o muerte del feto) cuando se administran durante el segundo o tercer trimestre.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Lactosa monohidrato  
Hidrógeno carbonato de sodio  
Croscarmelosa de sodio  
Estearato de magnesio  
Óxido de hierro amarillo (E-172)

### **6.2. Incompatibilidades**

No aplicable.

### **6.3. Periodo de validez**

18 meses.

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

No conservar a temperatura superior a 25°C.



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

Enalapril/Hidroclorotizida NORMON 20 mg/12,5 mg comprimidos se presenta en envases de 28 comprimidos y en envases clínicos conteniendo 500 comprimidos.

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

Ninguna especial.

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

LABORATORIOS NORMON S.A.  
Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos- Madrid (ESPAÑA)

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

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

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

Junio 2020

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>