

## RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

### 1 NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RENITEC MAX 20 mg/6 mg comprimidos

### 2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 20 mg de maleato de enalapril y 6 mg de hidroclorotiazida.

Un comprimido contiene 147,8 mg de lactosa hidratada.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3 FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Comprimidos azules, con forma redondeada de triángulo, con MSD 734 grabado en una cara y un triángulo grabado en la otra.

### 4 DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Hipertensión esencial que no pueda tratarse adecuadamente con monoterapia con un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

#### 4.2 Posología y forma de administración

La dosis recomendada es de un comprimido al día.

##### Tratamiento diurético previo

Puede aparecer hipotensión sintomática después de la dosis inicial de RENITEC MAX; es más probable que ocurra en pacientes con depleción de volumen o salina como consecuencia de un tratamiento diurético previo. El tratamiento diurético debe interrumpirse 2-3 días antes del inicio de la administración de RENITEC MAX (ver sección 4.5).

##### Posología en la insuficiencia renal

Dado que la dosis inicial de enalapril en la insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina mayor de 30 ml/min a menor de 80 ml/min) es de 5 – 10 mg, no se recomienda RENITEC MAX como tratamiento inicial en este tipo de pacientes (ver sección 4.4). RENITEC MAX está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina menor o igual a 30 ml/min.

##### Población pediátrica

No se recomienda el uso de RENITEC MAX en niños menores de 18 años de edad debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia.

#### 4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a maleato de enalapril, hidroclorotiazida o a alguno de los excipientes de RENITEC MAX.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $\leq 30$  ml/min).
- Anuria.
- Antecedentes de edema angioneurótico asociado con tratamiento previo con inhibidor de la ECA.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Hipersensibilidad a los fármacos derivados de las sulfamidas.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Insuficiencia hepática grave.

#### **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 RENITEC MAX 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

RENITEC MAX no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina  $< 80$  ml/min y  $> 30$  ml/min) hasta que la titulación de enalapril haya mostrado la necesidad de utilizar la dosis presente en esta formulación (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 RENITEC MAX. 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).

###### Hiperpotasiemia

La combinación de enalapril y un diurético a dosis bajas no puede excluir la posibilidad de que se produzca hiperpotasiemia (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo, Maleato de enalapril, Hiperpotasiemia en la sección 4.4).

###### Litio

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

###### Lactosa

RENITEC MAX contiene menos de 200 mg de lactosa por comprimido. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa 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 cardíogeno y obstrucción hemodinámicamente significativa.

### Insuficiencia renal

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

### Hipertensión renovascular

Cuando los pacientes que presentan estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria renal de un único riñón 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 creatinina sérica. En estos pacientes, el tratamiento se iniciará bajo estricta vigilancia médica y con control de la función renal.

### Trasplante de riñón

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

### Pacientes en hemodiálisis

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

### Insuficiencia hepática

En casos raros, los inhibidores de la ECA se han asociado a un síndrome que comienza con ictericia colestásica o hepatitis y progresa hasta necrosis hepática fulminante y (en ocasiones) muerte. Se desconoce el mecanismo de este síndrome. 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.

### Hiperpotasiemia

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 hiperpotasiemia 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 (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo, Maleato de enalapril-Hidroclorotiazida, Hiperpotasiemia; Hidroclorotiazida, Efectos metabólicos y endocrinos en la sección 4.4).

### 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).

### 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 maleato de enalapril. Esto puede suceder en cualquier momento durante el tratamiento. En estos casos, se debe suspender de inmediato la administración de RENITEC MAX 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 asociado con edema de laringe o edema en la lengua. Los pacientes con la lengua, glotis o laringe afectados son propensos a experimentar obstrucción de las vías respiratorias, especialmente aquellos con antecedentes de cirugía en las vías respiratorias. Si afecta a la lengua, la glotis o la laringe puede provocar obstrucción respiratoria, por lo que se debe administrar rápidamente el tratamiento apropiado, que puede incluir una solución de adrenalina al 1:1.000 (0,3 ml a 0,5 ml) por vía subcutánea y/o medidas para asegurar una vía aérea adecuada.

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

Los pacientes con antecedentes de edema angioneurótico no relacionado con un tratamiento de inhibidores de la ECA, pueden tener un mayor riesgo de angioedema al ser tratados con un inhibidor de la ECA. (Ver 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, algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA durante una aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con dextrano sulfato han sufrido reacciones anafilactoides potencialmente mortales. Estas reacciones se evitaron suspendiendo temporalmente el tratamiento con el inhibidor de la ECA antes de cada aféresis.

### Tos

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

### Cirugía/anestesia

Enalapril bloquea la formación de angiotensina II y por tanto altera la capacidad de los pacientes sometidos a operaciones de cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que provocan hipotensión a compensar mediante el sistema renina-angiotensina. La hipotensión que se produce debido a este mecanismo se puede corregir aumentando el volumen plasmático (ver sección 4.5).

### Embarazo y lactancia

Durante el embarazo, no deben iniciarse los inhibidores de la ECA. A menos que el tratamiento continuado con un inhibidor de la ECA se considere esencial, las pacientes que planeen un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso en el

embarazo. Cuando se confirme el embarazo, el tratamiento con los inhibidores de la ECA debe interrumpirse inmediatamente y, si es apropiado, deberá iniciarse un tratamiento alternativo (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 Advertencias y precauciones especiales de empleo, Maleato de enalapril-Hidroclorotiazida, Insuficiencia renal; Maleato de enalapril, Insuficiencia renal en la sección 4.4).

##### Hepatopatía

Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática o hepatopatía progresiva, dado que alteraciones mínimas del equilibrio hidroelectrolítico pueden precipitar un coma hepático (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo, Maleato de enalapril, Insuficiencia hepática en la sección 4.4).

##### Efectos metabólicos y endocrinos

La experiencia con dosis terapéuticas de hidroclorotiazida superiores a las contenidas en RENITECMAX indica que el tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa, aumentar los niveles de colesterol y triglicéridos y disminuir los niveles séricos de sodio, magnesio y potasio (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo, Maleato de enalapril, Pacientes diabéticos en la sección 4.4). Sin embargo, en estudios clínicos realizados con 6 mg de hidroclorotiazida no se ha comunicado ningún efecto clínico importante sobre la glucosa, el colesterol, los triglicéridos, el sodio, el magnesio o el potasio.

El tratamiento con tiazidas se ha asociado con el desarrollo de hiperuricemia y/o gota en algunos pacientes. Este efecto hiperuricémico parece estar relacionado con la dosis, y carece de importancia clínica a la dosis de 6 mg contenida en RENITECMAX. Además, enalapril puede aumentar la excreción urinaria de ácido úrico, lo que atenúa el efecto hiperuricémico de hidroclorotiazida.

Aunque no se dispone de datos de estudios clínicos controlados sobre RENITECMAX, por parte de ningún paciente que recibiera tratamiento diurético, se deben realizar, a intervalos adecuados, determinaciones periódicas de electrolitos séricos.

Las tiazidas (incluso hidroclorotiazida) pueden causar desequilibrio hidroelectrolítico (hipopotasiemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Signos de aviso de desequilibrio hidroelectrolítico son xerostomía, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, dolor o calambres musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos digestivos tales como náuseas y vómitos.

Aunque la hipopotasiemia puede desarrollarse durante el uso de diuréticos tiazídicos, el tratamiento concomitante con enalapril puede reducir la hipopotasiemia inducida por el diurético. El riesgo de hipopotasiemia es mayor en pacientes con cirrosis del hígado, en pacientes que experimentan diuresis potente, en pacientes con ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticoesteroides o ACTH (ver sección 4.5).

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

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y causar una intermitente y ligera elevación del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una importante hipercalcemia

puede ser evidencia de un hiperparatiroidismo latente. El tratamiento con tiazidas deberá interrumpirse antes de evaluar la función paratiroidea.

Se ha demostrado que las tiazidas aumentan la excreción urinaria de magnesio, que puede resultar en hipomagnesiemia.

#### 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.

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

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

##### Otros fármacos antihipertensivos

El uso concomitante de estos fármacos puede aumentar los efectos hipotensores de enalapril e hidroclorotiazida. El uso concomitante con nitroglicerina 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 RENITEC MAX 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 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 que tienen depleción de volumen, incluyendo aquellos en tratamiento con diuréticos).

#### **Maleato de enalapril**

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

Los inhibidores de la ECA reducen la pérdida de potasio inducida por los diuréticos. Los diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio pueden producir incrementos significativos del potasio sérico. Si está indicado el uso concomitante debido a una demostrada hipopotasiemia, deben utilizarse con precaución y con frecuente monitorización del potasio sérico (ver sección 4.4).

##### Diuréticos (tiazida o diuréticos del asa)

El tratamiento previo con dosis elevadas de diuréticos puede producir depleción de volumen y riesgo de hipotensión al iniciar el tratamiento con enalapril (ver secciones 4.2 y 4.4). Se pueden reducir los efectos hipotensores suspendiendo la administración del diurético, aumentando el volumen o la ingesta de sal.

#### 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 (ver sección 4.5).

#### Antidiabéticos

Estudios epidemiológicos han sugerido que la administración concomitante de inhibidores de la ECA 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 (ver secciones 4.5 y 4.8).

#### Alcohol

El alcohol potencia el efecto hipotensor de los inhibidores de la ECA (ver sección 4.5).

#### Ácido acetilsalicílico, trombolíticos y betabloqueantes

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

### **Hidroclorotiazida**

#### Relajantes musculares no despolarizantes

Las tiazidas pueden aumentar la sensibilidad a la tubocurarina.

#### Alcohol, barbitúricos o analgésicos opioides

Se puede producir la potenciación de la hipotensión ortostática (ver sección 4.5).

#### Fármacos antidiabéticos (fármacos orales e insulina)

Puede requerirse ajuste de dosis del fármaco antidiabético (ver secciones 4.5 y 4.8).

#### Resinas de colestiramina y colestipol

La absorción de hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio iónico. Dosis únicas de resinas de colestiramina o de colestipol se unen a hidroclorotiazida y reducen su absorción en el tubo digestivo hasta un 85 y 43 %, respectivamente.

#### Aumento del intervalo QT (p. ej., quinidina, procainamida, amiodarona, sotalol)

Riesgo elevado de torsades de pointes.

#### Glucósidos digitálicos

La hipopotasiemia 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 hipopotasiemia.

#### Diuréticos caluréticos (p. ej., furosemida), carbenoxolona o uso excesivo de laxantes

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

#### Aminas hipertensoras (p. ej., noradrenalina)

El efecto de las aminas hipertensoras puede estar disminuido (ver sección 4.5).

#### Citostáticos (p. ej., ciclofosfamida, metotrexato)

Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de fármacos citotóxicos y potenciar sus efectos mielodepresores.

## **4.6 Embarazo y lactancia**

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 causar una isquemia feto-placental y un retraso en el crecimiento. Además, se han comunicado casos raros de hipoglucemia y trombocitopenia en neonatos después de la exposición próxima al parto. También puede producirse ictericia neonatal.

Hidroclorotiazida puede reducir el volumen plasmático así como el flujo sanguíneo uteroplacental.

No se recomienda RENITEC MAX durante la lactancia. Tanto enalapril como hidroclorotiazida se excretan en la leche humana. Las tiazidas se han asociado durante la lactancia con descensos o incluso supresión de la leche de lactancia. Se puede producir hipersensibilidad a fármacos derivados de las sulfamidas, hipopotasiemia e ictericia nuclear. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes con ambos fármacos, se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento teniendo en cuenta la importancia de este tratamiento para la madre.

#### **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**

Las reacciones adversas comunicadas RENITEC MAX, enalapril solo o hidroclorotiazida sola, durante los estudios clínicos o después de que el fármaco fuera comercializado incluyen:

[Muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100, <1/10); poco frecuentes (>1/1.000, <1/100); raras (>1/10.000, <1/1.000); muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)].

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

poco frecuentes: anemia (incluyendo anemia aplásica y hemolítica)

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

##### Trastornos endocrinos:

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

frecuentes: hipopotasiemia, aumento del colesterol, aumento de los triglicéridos, hiperuricemia  
poco frecuentes: hipoglucemia (ver sección 4.4), hipomagnesiemia  
raras: aumento de la glucosa en sangre  
muy raras: hipercalcemia  
(ver sección 4.4).

Trastornos del sistema nervioso y psiquiátrico:

frecuentes: cefalea, depresión, síncope, alteración del gusto  
poco frecuentes: confusión, somnolencia, insomnio, nerviosismo, parestesia, vértigo  
raras: alteraciones del sueño, problemas de sueño, parálisis (debido a hipopotasiemia).

Trastornos oculares:

muy frecuentes: visión borrosa.

Trastornos del oído y del laberinto:

poco frecuentes: acúfenos.

Trastornos cardíacos y vasculares:

muy frecuentes: mareos  
frecuentes: hipotensión, hipotensión ortostática, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, posiblemente secundario a una excesiva hipotensión en pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4), trastornos del ritmo cardíaco, angina de pecho, taquicardia  
poco frecuentes: rubor, 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, malestar respiratorio (incluyendo neumonía y edema pulmonar), rinitis, alveolitis alérgica/neumonía eosinofílica.

Trastornos gastrointestinales:

muy frecuentes: náuseas  
frecuentes: diarrea, dolor abdominal  
poco frecuentes: íleo, pancreatitis, vómitos, dispepsia, estreñimiento, anorexia, irritación gástrica, boca seca, úlcera péptica  
raras: estomatitis/aftas, glositis.

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). En casos muy raros con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, incluyendo enalapril, se ha comunicado angioedema intestinal.

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 cutánea, fotosensibilidad u otras manifestaciones cutáneas.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos:  
poco frecuentes: calambres musculares.

Trastornos renales y urinarios:  
poco frecuentes: disfunción renal, insuficiencia renal, proteinuria  
raras: oliguria, nefritis intersticial.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:  
poco frecuentes: impotencia  
raras: ginecomastia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:  
muy frecuentes: astenia  
frecuentes: dolor torácico, fatiga  
poco frecuentes: malestar general, fiebre.

Exploraciones complementarias:  
frecuentes: hiperpotasiemia, aumentos en la creatinina sérica  
poco frecuentes: aumentos en la urea sanguínea, hiponatremia  
raras: aumentos de las enzimas hepáticas, aumentos de la bilirrubina sérica.

#### **4.9 Sobredosis**

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de RENITECMAX, que ha de ser sintomático y de soporte. Debe suspenderse la administración de RENITECMAX y someterse al paciente a vigilancia estrecha. Las medidas sugeridas son la inducción del vómito, la administración de carbón vegetal activado, y la administración de un laxante si la ingestión es reciente, y la corrección de la deshidratación, el desequilibrio electrolítico y la hipotensión mediante los procedimientos habituales.

##### Maleato de enalapril

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

El tratamiento recomendado en caso de sobredosis es la perfusión intravenosa de solución salina fisiológica. Si se produce hipotensión, se colocará al paciente en posición de shock. También se considerará la posibilidad de una infusión de angiotensina II y/o la administración de catecolaminas por vía intravenosa, si se dispone de estos tratamientos. Si la ingestión es reciente, se tomarán medidas dirigidas a eliminar el maleato de enalapril (p. ej., vómito, lavado gástrico, administración de absorbentes y sulfato sódico). Se puede extraer 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 síntomas y signos observados con más frecuencia son los originados por la depleción electrolítica (hipopotasiemia, hipocloremia, hiponatremia) y la deshidratación producidas por la diuresis excesiva. Si también se han administrado digitálicos, la hipopotasiemia puede acentuar las arritmias cardíacas.

## **5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

## 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Enalapril y diuréticos, código ATC: C09 B A 02

RENITEC MAX (maleato de enalapril e hidroclorotiazida) es una formulación de un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (maleato de enalapril) y un diurético (hidroclorotiazida) que es eficaz para el tratamiento de la hipertensión. La enzima de conversión de la angiotensina (ECA) es una peptidil dipeptidasa que cataliza la transformación de la angiotensina I en la sustancia vasoconstrictora angiotensina II. Después de su absorción, enalapril se hidroliza a enalaprilato, que inhibe la ECA. Esta inhibición disminuye los niveles plasmáticos de angiotensina II, lo que aumenta la actividad de renina plasmática (debido a la eliminación de la retroalimentación negativa sobre la liberación de renina) y disminuye la secreción de aldosterona. La hidroclorotiazida es un diurético y un agente antihipertensivo que aumenta la actividad de renina plasmática. El mecanismo del efecto antihipertensivo de las tiazidas se desconoce. La hidroclorotiazida no suele afectar a la presión arterial normal.

RENITEC MAX ejerce una actividad antihipertensiva y diurética. El maleato de enalapril y la hidroclorotiazida se han utilizado por separado y en combinación para el tratamiento de la hipertensión. Aunque la administración de 6 mg de hidroclorotiazida no produce por sí sola un efecto antihipertensivo de importancia clínica en comparación con el placebo, cuando 6 mg de hidroclorotiazida se combinan con enalapril se logra un efecto clínico sinérgico sobre la presión arterial. El efecto sobre la disminución de la presión arterial es muy superior al observado cuando se administra sólo enalapril. Además, el efecto antihipertensivo de RENITEC MAX persistió durante al menos 24 horas.

La ECA es idéntica a la cininasa II, por lo que enalapril también puede bloquear la degradación de la bradicinina, un péptido vasodilatador potente. Sin embargo, todavía no se ha aclarado el papel de esta acción en los efectos terapéuticos de enalapril.

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

La administración de enalapril a pacientes hipertensos produce la disminución de la presión arterial tanto en decúbito supino como en bipedestación sin una elevación importante de la frecuencia cardíaca.

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

La inhibición eficaz de la actividad de la ECA aparece por lo general 2 a 4 horas después de la administración oral de una dosis individual de enalapril. La aparición del efecto antihipertensivo se observaba habitualmente al cabo de una hora, con una disminución máxima de las cifras de presión alcanzada a las 4 a 6 horas después de la administración. La duración del efecto es proporcional a la dosis. No obstante, se ha observado que a las dosis recomendadas los efectos antihipertensivos y hemodinámicos se mantienen durante al menos 24 horas.

En estudios hemodinámicos realizados con enalapril en pacientes con hipertensión arterial esencial, la disminución de la presión arterial se acompañó de un descenso de la resistencia arterial periférica junto con un aumento del gasto cardíaco y una modificación mínima o nula de la frecuencia cardíaca. Después de la administración de maleato de enalapril aumentó el flujo sanguíneo renal; el índice de filtración glomerular no se modificó. No hubo indicios de retención de sodio o agua. No obstante, en los pacientes con índice de filtración glomerular bajos antes del tratamiento, el índice, por lo general, aumentó.

El tratamiento antihipertensivo con enalapril produce una regresión importante de la hipertrofia ventricular izquierda asociada a la conservación del rendimiento sistólico del ventrículo izquierdo.

No se ha estudiado el efecto de la asociación en dosis fijas de enalapril e hidroclorotiazida sobre la morbilidad y mortalidad.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

La absorción de maleato de enalapril administrado por vía oral es rápida, y se alcanzan las concentraciones séricas máximas en el plazo de una hora. A juzgar por la recuperación urinaria, la fracción de enalapril que se absorbe del maleato de enalapril oral es de aproximadamente el 60 %. La presencia de alimentos en el tubo digestivo no influye en la absorción oral de enalapril.

Después de su absorción, el enalapril oral se hidroliza de forma rápida y masiva a enalaprilato, un inhibidor potente de la enzima de conversión de la angiotensina. Las concentraciones séricas máximas de enalaprilato se alcanzan a las 3-4 horas de la administración oral de una dosis de maleato de enalapril. Los principales componentes presentes en la orina son enalaprilato, que representa cerca del 40 % de la dosis, y enalapril intacto. Salvo por la transformación a enalaprilato, no existe ninguna prueba de que se produzca un metabolismo importante de enalapril. El perfil de la concentración sérica de enalaprilato muestra una fase terminal prolongada, asociada al parecer a su unión a la ECA. En sujetos con función renal normal, las concentraciones séricas de enalaprilato en estado de equilibrio alcanzaron su estado de equilibrio después de 4 días de tratamiento. Los grados de absorción y de hidrólisis de enalapril son similares con todas las dosis terapéuticas recomendadas.

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

Salvo la conversión a enalaprilato, no existen pruebas de que exista un metabolismo importante de enalapril. La hidroclorotiazida no se metaboliza, pero se elimina con rapidez por vía renal.

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 %). La hidroclorotiazida no se metaboliza, pero se elimina con rapidez por vía urinaria. Al menos el 61 % de la dosis oral se elimina sin modificar al cabo de 24 horas.

#### Insuficiencia renal

La eliminación de enalapril y enalaprilato en pacientes con insuficiencia renal está aumentada. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina 40-60 ml/min), el ABC de enalaprilato en el estado de equilibrio fue aproximadamente 2 veces superior al de pacientes con función renal normal después de la administración de 5 mg una vez al día. En la insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $\leq 30$  ml/min), el ABC aumentó aproximadamente 8 veces. La semivida eficaz de enalaprilato después de múltiples dosis de maleato 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.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no revelan un riesgo especial para los humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a 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 el compuesto atraviesa la placenta y se elimina con la leche materna. Se ha demostrado que los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, como clase, son tóxicos para el feto (producen lesión y/o muerte del feto) cuando se administran durante el segundo o tercer trimestre.

Hidroclorotiazida atraviesa la placenta pero no la barrera hematoencefálica.

## **6 DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Bicarbonato sódico  
lactosa hidratada

almidón de maíz  
almidón pregelatinizado  
carmín índigo (E132)  
estearato magnésico.

## **6.2 Incompatibilidades**

No aplicable.

## **6.3 Periodo de validez**

3 años.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

Blísters para presionar de aluminio con una lámina de PVC que contienen 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98, 100, o 300 comprimidos.

Blísters de aluminio unidos que contienen 28 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

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

Laboratorios Biopat, S.A.  
C/ Josefa Valcárcel, 38  
28027 Madrid

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

61.657

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

Fecha de autorización: 26 de octubre de 2001.

Fecha de revalidación: 24 de marzo de 2007.

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

Abril 2009