

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ACEDIUR 20 mg/12,5 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipientes con efecto conocido: cada comprimido contiene 141 mg de lactosa.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Los comprimidos son redondos de color amarillo, planos, ranurados en una cara y con el símbolo σ en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

ACEDIUR está indicado en el tratamiento de la hipertensión en pacientes en los que el tratamiento combinado es adecuado (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Hipertensión

En hipertensión la dosis habitual es un comprimido, administrado una vez al día. Si es necesario, puede aumentarse la dosis a dos comprimidos administrados una vez al día. Puede aparecer hipotensión sintomática tras la administración de la dosis inicial de ACEDIUR siendo esto más posible en pacientes con depleción de volumen o de sal. El tratamiento diurético debe suspenderse 2-3 días antes del comienzo del tratamiento con ACEDIUR.

Poblaciones especiales

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 30 ml/min o inferiores (es decir, insuficiencia renal moderada a severa) (ver sección 4.3).

En pacientes con aclaramiento de creatinina superior a 30 y menor de 80 ml/min, ACEDIUR deberá utilizarse sólo tras la titulación de cada uno de los componentes.

La dosis inicial recomendada de maleato de enalapril, cuando se utiliza sólo, para insuficiencia renal leve es de 5-10 mg.

Edad avanzada

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

Población pediátrica

No se ha establecido su seguridad y eficacia en niños.

Forma de administración

Vía oral.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min)

Anuria.

Pacientes con historia de edema angioneurótico relacionado con tratamiento previo con un inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina.

Angioedema hereditario o idiopático

Hipersensibilidad a otros fármacos derivados de la sulfonamida.

Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6)

Insuficiencia hepática grave

El uso concomitante de ACEDIUR con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73m²) (ver sección 4.5 y 5.1).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Enalapril maleato-Hidroclorotiazida

Hipotensión y desequilibrio fluído-electrolítico

Como con otros tratamientos antihipertensivos, en algunos pacientes puede aparecer hipotensión sintomática. Se deberá vigilar a los pacientes en cuanto a la aparición de signos clínicos de desequilibrio de líquidos o electrolitos, por ej. depleción de volumen, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipomagnesemia o hipocaliemia que pueden presentarse durante vómitos o diarrea intercurrentes. En estos pacientes se debe medir los electrolitos séricos a intervalos adecuados.

Si aparece hipotensión, se debe colocar al paciente en decúbito supino y, si es necesario, administrarle una infusión intravenosa de suero salino normal. Si aparece hipotensión temporal, ésta no constituye una contraindicación para dosis posteriores. Tras haber restaurado un volumen sanguíneo y presión arterial eficaces puede continuarse el tratamiento a dosis menores o bien utilizar sólo uno de sus componentes.

Se ha observado hipotensión sintomática en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, con o sin insuficiencia renal asociada. Se recomienda precaución especial en este tipo de pacientes.

Se debe prestar particular consideración al administrar el tratamiento a pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular debido a que una disminución excesiva de la presión arterial podría producir un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

Insuficiencia renal

No se debe administrar ACEDIUR a pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina menor de 80 ml/min y mayor de 30 ml/min) hasta que el ajuste de las dosificaciones de cada componente haya demostrado la necesidad de las dosis presentes en el comprimido combinado.

Algunos pacientes con hipertensión y sin enfermedad renal previa aparente han presentado habitualmente pequeñas elevaciones temporales de la urea en sangre y de la creatinina sérica cuando se les ha administrado enalapril concomitantemente con un diurético. Si esto ocurre durante el tratamiento con ACEDIUR, debe suspenderse esta combinación. Puede ser posible la continuación del tratamiento a dosis inferiores; o bien puede utilizarse uno de los componentes solo.

Hiperpotasemia

La combinación de enalapril con dosis bajas de diuréticos no evita la posibilidad de padecer hiperpotasemia (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo, Maleato de enalapril, Hiperpotasemia en la sección 4.4)

Litio

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

Enalapril maleato

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

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

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

Estenosis aórtica/Cardiomiopatía hipertrófica

Como todos los vasodilatadores, los inhibidores de la ECA, deben ser usados con precaución en pacientes con obstrucción del conducto de salida ventricular izquierdo y se deben evitar en casos de shock cardiogénico y obstrucción hemodinámica significativa.

Insuficiencia renal

Se ha comunicado fallo en la función renal en asociación con enalapril y principalmente en pacientes con fallo cardíaco grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal. Si se reconoce rápidamente y se trata adecuadamente, la insuficiencia renal asociada a terapia con enalapril es normalmente reversible.

Hipertensión renovascular

En algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria a un riñón solitario, en tratamiento con inhibidores de la ECA, hay un mayor riesgo de hipotensión e insuficiencia renal y se han observado incrementos en los niveles de urea y creatinina sérica, normalmente reversibles con la suspensión del tratamiento, al administrar inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina.

Trasplante renal

No hay experiencia sobre la administración de enalapril en pacientes con trasplante renal reciente. Por lo tanto no se recomienda el tratamiento con enalapril.

Pacientes en hemodiálisis

ACEDIUR no está indicado en pacientes con insuficiencia renal que requieren diálisis (ver apartado Posología y método de administración). Se han producido reacciones anafilactoides en pacientes dializados

con membranas de alto flujo (e.g AN 69) y tratados al mismo tiempo con un inhibidor de la ECA. En estos pacientes, se debe considerar el uso de otro tipo de membrana para diálisis o de otra clase de agente antihipertensivo.

Insuficiencia hepática

En raras ocasiones, los inhibidores de la ECA han sido asociados con un síndrome que comienza con ictericia colestática o hepatitis y progresa a necrosis hepática fulminante y (en ocasiones) la muerte. El mecanismo de este síndrome es desconocido. Pacientes que reciben inhibidores de la ECA y desarrollan ictericia o un marcado incremento de las enzimas hepáticas, deben interrumpir el tratamiento con inhibidores de la ECA y recibir el seguimiento médico adecuado.

Neutropenia/Agranulocitosis

Se han comunicado casos de neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes en tratamiento con inhibidores de la ECA. En pacientes con una función renal normal y sin otras complicaciones, la neutropenia rara vez se produce. Enalapril debe ser usado con extrema precaución en pacientes con enfermedad del colágeno vascular, en terapia inmunosupresora, tratamiento con alopurinol o procainamida, o en combinación de estas complicaciones, especialmente si pre-existen complicaciones de la función renal. Algunos de los pacientes desarrollan infecciones graves que en pocos casos no responden a terapia intensiva con antibióticos. Si enalapril es usado en dichos pacientes, es aconsejado monitorizar periódicamente los niveles de glóbulos blancos en sangre y se deben dar instrucciones a los pacientes de comunicar cualquier señal de infección.

Hiperkalemia

Se puede producir hiperkalemia durante el tratamiento con un inhibidor de la ECA. Entre los pacientes con riesgo de desarrollar hiperkalemia se encuentran aquellos con insuficiencia renal, diabetes mellitus, hipoadosteronismo o los que usan de forma concomitante diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio, o pacientes que reciban otros principios activos asociados con aumentos de potasio sérico (p.ej., heparina y cotrimoxazol, llamado también trimetoprima/sulfametoxazol). Si se considera adecuado el uso concomitante de los agentes mencionados, se recomienda un control periódico del potasio sérico (ver sección 4.5).

Pacientes diabéticos

Pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina que comiencen un tratamiento con inhibidores de la ECA deben ser informados para monitorizar la hipoglucemia, especialmente, durante el primer mes de uso combinado.

Cirugía/Anestesia

En pacientes que van a sufrir cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión, enalapril bloquea la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensadora de renina. Si apareciese hipotensión y se considerase secundaria a ese mecanismo puede ser corregida por expansión de volumen.

Hipersensibilidad/Angioedema

En pacientes tratados con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, incluyendo maleato de enalapril, ha aparecido en raras ocasiones edema angioneurótico de la cara, extremidades, párpados, lengua, glotis y/o laringe, lo cual puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. En tales circunstancias, debe suspenderse inmediatamente el maleato de enalapril y un adecuado control debe ser establecido hasta asegurarse de la completa resolución de los síntomas antes de abandonar la observación del paciente. En aquellos casos en que la inflamación se ha limitado a la cara y párpados, la situación generalmente se ha resuelto sin tratamiento, aunque los antihistamínicos han sido útiles para mejorar los síntomas.

El edema angioneurótico con edema laríngeo puede ser mortal. Cuando existe afectación de la lengua, glotis o laringe, capaz de producir obstrucción de la vía aérea, debe administrarse inmediatamente la terapéutica adecuada, tal como adrenalina, en solución 1:1000 (0,3 ml a 0,5 ml) por vía subcutánea.

En pacientes con historia de angioedema no relacionado con la terapia con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, el riesgo de angioedema puede aumentarse al administrarles un inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina (ver Contraindicaciones).

En pacientes de raza negra en tratamiento con inhibidores de la ECA se ha detectado una mayor incidencia de angioedema comparado con los de raza blanca. No obstante, debe tenerse en cuenta que, de forma general, parece existir un mayor riesgo de sufrir angioedema entre la población de raza negra.

Uso concomitante de inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Los pacientes que toman tratamiento concomitante con inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) pueden tener un mayor riesgo de angioedema (p. ej., hinchazón de las vías aéreas o la lengua, con o sin deterioro respiratorio) (ver sección 4.5).

Reacciones anafilactoides durante la desensibilización a himenópteros

En raros casos, pacientes en tratamiento con inhibidores de la ECA, durante la desensibilización con veneno de himenópteros han sufrido reacciones anafilactoides que han puesto su vida en peligro. Esas reacciones se evitaron suspendiendo temporalmente la administración del inhibidor de la ECA antes de cada dosis de desensibilización.

Reacciones anafilactoides durante LDL-aféresis

Pocas veces, pacientes tratados con inhibidores de la ECA durante aféresis con lipoproteína de baja densidad con dextrano sulfato han experimentado reacciones anafilácticas que amenazan su vida. Estas reacciones pueden ser evitadas eliminando la terapia con inhibidores de la ECA antes de la aféresis.

Tos

Se ha observado la aparición de tos con el uso de inhibidores de la ECA. Característicamente la tos es no productiva, persistente y se resuelve al suspender el tratamiento. La tos inducida por inhibidores de la ECA debe ser considerada como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

Embarazo y lactancia:

No se debe iniciar ningún tratamiento con un IECA durante el embarazo. Excepto que se considere esencial continuar el tratamiento con los IECA, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los IECA, y si procede, iniciar 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 de raza no negra, posiblemente por niveles bajos de renina en pacientes hipertensos de raza negra.

Hidroclorotiazida

Deterioro de la función renal

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

Enfermedad hepática

Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con alteración de la función hepática o enfermedad hepática progresiva, pues pequeñas alteraciones en el equilibrio de los fluidos y electrolitos pueden precipitar en coma hepático.

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.

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

Puede asociarse el incremento de los niveles de colesterol y triglicéridos con el tratamiento de tiazidas.

El tratamiento con tiazidas puede provocar hiperuricemia y/o gota en algunos pacientes. Sin embargo, enalapril puede incrementar el ácido úrico en orina, y por lo tanto atenúa la hiperuricemia producida por hidroclorotiazida.

Como en cualquier paciente en tratamiento con diuréticos, se deben determinar periódicamente los niveles de electrolitos en suero a intervalos adecuados.

Las tiazidas (incluyendo hidroclorotiazida) pueden causar un desequilibrio hídrico o electrolítico (hiperpotasemia, hiponatremia, y alcalosis hipoclorémica). Señales de alarma de desequilibrio hídrico o electrolítico son xerostomía, sed, debilidad, letargo, somnolencia, agitación, dolores musculares o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia, y desordenes gastrointestinales como náuseas y vómitos.

Aunque la hipopotasemia se puede desarrollar con el uso de diuréticos tiazídicos, la terapia simultánea con enalapril puede reducir la hipopotasemia inducida por diuréticos. El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes con diuresis enérgica, en pacientes con inadecuada ingesta de electrolitos y pacientes en tratamiento concomitante con corticoides o ACTH.

Puede darse hiponatremia en pacientes edematosos en época de calor. El déficit de cloruro es normalmente suave y no suele requerir tratamiento.

Toxicidad respiratoria aguda

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

Hipersensibilidad

En pacientes tratados con tiazidas, las reacciones de sensibilidad pueden verse con o sin antecedentes de asma. La exacerbación o activación del sistema lupus eritematoso ha sido notificada con el uso de tiazidas.

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.

Uso en deportistas:

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene hidroclorotiazida, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

Advertencias sobre excipientes

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

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Maleato de Enalapril-Hidroclorotiazida

Otros tratamientos Antihipertensivos

El uso concomitante de estos fármacos puede incrementar los efectos hipotensivos del enalapril y la hidroclorotiazida. El uso concomitante con nitroglicerina y otros nitratos, u otros vasodilatadores, puede fomentar la reducción de la presión arterial.

Litio

Durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA, se han comunicado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad. 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 Acediur con litio, pero si la combinación es necesaria, se deberán vigilar cuidadosamente las concentraciones séricas de litio.

Antiinflamatorios no Esteroideos

La administración crónica de AINEs puede reducir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA o puede reducir el efecto diurético, natriurético y antihipertensivo de los diuréticos.

AINEs (incluyendo inhibidores de la COX2) e inhibidores de la ECA ejercen un efecto aditivo en el incremento de potasio sérico, y pueden derivar en un deterioro de la función renal. Estos efectos son normalmente reversibles. Rara vez, puede producirse una insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con función renal comprometida (tanto pacientes ancianos como pacientes que tienen depleción del volumen, incluyendo aquellos en tratamiento con diuréticos)

Maleato de Enalapril

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).

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, eplerenona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio puede conducir a una elevación significativa del potasio sérico. Si está indicado el uso concomitante por demostrada hipopotasemia, deben ser usados con precaución y con monitorizaciones frecuentes de potasio sérico.

Diuréticos (Tiazidas o diuréticos del asa)

El tratamiento previo con elevadas dosis de diuréticos puede tener como resultado la depleción del volumen y riesgo de hipotensión cuando se inicia terapia con enalapril (ver secciones 4.2 y 4.4). Los efectos hipotensores se pueden reducir suspendiendo la administración de diurético o incrementando el volumen o la ingesta de sal.

Antidepresivos Tricíclicos/Antipsicóticos/Anestésicos

El uso concomitante de especialidades 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 el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA (ver sección 4.5).

Antidiabéticos

Estudios epidemiológicos sugieren que la administración concomitante de inhibidores de la ECA con antidiabéticos (insulina, antidiabéticos orales) pueden causar un efecto mayor del descenso de 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 β -bloqueantes

El enalapril puede administrarse con seguridad concomitantemente con ácido acetilsalicílico (a dosis cardiológicas), trombolíticos y β -bloqueantes.

Oro

Rara vez se han comunicado reacciones nitritoides (los síntomas incluyen rubor facial, náuseas, vómitos e hipertensión) en pacientes en tratamiento con oro inyectado (aurotiomalato sódico) y tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA incluyendo enalapril.

Músculo-relajantes no despolarizantes

Las tiazidas pueden incrementar la respuesta a tubocurarina.

Alcohol, barbitúricos o analgésicos opioides

Puede potenciarse la hipotensión ortostática (ver sección 4.5).

Antidiabéticos (fármacos orales e insulina)

Se requiere el ajuste de la dosis de los antidiabéticos (ver secciones 4.5 y 4.8).

Resinas de colestiramina y colestipol

La absorción de hidroclorotiazida se ve afectada en presencia de resinas de intercambio iónico. Dosis únicas de resinas de colestiramina o colestipol se unen con la hidroclorotiazida y reduce la absorción en el tracto gastrointestinal hasta un 85% y 43% respectivamente.

Elevadores del intervalo QT (ej. quinidina, procainamida, amiodarona, sotalol).

Aumenta el riesgo de torsades de pointes.

Glucósidos digitálicos

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

Corticoides, ACTH

Incremento de la depleción electrolítica, especialmente hipopotasemia.

Diuréticos calioréticos (furosemida), carbenoxolona o abuso de laxantes

La hidroclorotiazida puede incrementar la pérdida de potasio y/o magnesio.

Aminas hipertensoras (ej. noradrenalina)

Puede disminuir el efecto presor de las aminas.

Citostáticos (ej. ciclofosfamida, metrotexato)

Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de fármacos citostáticos y potenciar su efecto mielosupresor.

Inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Los pacientes que toman tratamiento concomitante con inhibidores de mTOR pueden tener un mayor riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

Cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol)

Los pacientes que toman cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol) de forma concomitante pueden tener un mayor riesgo de hiperkalemia (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Embarazo

IECAs:

No se recomienda el uso de los IECA durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Acediur está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. A menos que se considere esencial continuar el tratamiento con IECA, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo.

Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con IECA y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a IECA durante el segundo y tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia). (Ver también sección 5.3).

Si se produce una exposición a IECA a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo. Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con IECAs deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Hidroclorotiazida:

La experiencia sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo es limitada, especialmente, durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes. Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Sobre la base del mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestres de embarazo puede comprometer la perfusión feto-placentar y causar efectos fetales y neonatales, como ictericia, alteraciones del balance electrolítico y trombocitopenia.

Hidroclorotiazida no debe utilizarse para el edema gestacional, la hipertensión gestacional o preeclampsia debido al riesgo de disminución del volumen del plasma e hipoperfusión placentaria, sin efecto beneficioso en el curso de la enfermedad.

Hidroclorotiazida no debe utilizarse para la hipertensión esencial en la mujer embarazada excepto en las escasas situaciones en las que otro tratamiento no podría utilizarse.

Lactancia

Enalapril:

Datos farmacocinéticos limitados muestran concentraciones muy bajas en leche materna (ver sección 5.2). Aunque estas concentraciones parecen ser clínicamente irrelevantes, no se recomienda el uso de ACEDIUR durante la lactancia materna de recién nacidos prematuros ni durante las primeras semanas después del parto, por el hipotético riesgo de sufrir efectos cardiovasculares y renales y porque no hay suficiente experiencia clínica.

En el caso de un niño de más edad, el uso de ACEDIUR en la lactancia materna puede considerarse si este tratamiento se considera necesario para la madre y se vigila que no se produzcan efectos adversos en el niño.

Hidroclorotiazida:

Hidroclorotiazida se excreta por la leche materna en pequeñas cantidades. La diuresis intensa producida por tiazidas a dosis altas puede inhibir la producción de leche materna. No se recomienda el uso de ACEDIUR durante la lactancia. Si se utilizase ACEDIUR durante la lactancia materna, la dosis utilizada debe mantenerse lo más baja posible

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Al principio del tratamiento pueden aparecer síntomas de fatiga y somnolencia o sensación de inestabilidad. Conviene, por tanto, que no se realicen tareas que requieran especial atención (conducir automóviles, manejar maquinaria peligrosa, etc.), hasta que la respuesta al medicamento sea satisfactoria.

4.8. Reacciones adversas

Efectos secundarios comunicados con ACEDIUR, sólo enalapril o sólo hidroclorotiazida, durante ensayos clínicos o después de la comercialización del producto.

Según su frecuencia las reacciones adversas se clasifican en:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

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

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

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).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: anemia (incluyendo anemia aplásica y hemolítica).

Raras: pancitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, depresión de la médula ósea, linfadenopatía.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: angioedema (se ha notificado edema angioneurótico de cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe), hipersensibilidad.

Raras: trastorno autoinmune.

Trastornos endocrinos

Frecuencia no conocida: secreción inapropiada de la hormona antidiurética.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

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

Poco frecuentes: hipoglucemia (ver sección 4.4), hipomagnesemia, gota*, hiponatremia, disminución del apetito.

Raras: aumento de la glucosa en sangre.

Muy raras: hipercalcemia.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: depresión.

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

Raras: sueños anormales, trastornos de sueño.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: dolor de cabeza, síncope, disgeusia.

Poco frecuentes: somnolencia, parestesia.

Raras: paresis.

Trastornos oculares

Muy frecuentes: visión borrosa.

Frecuencia no conocida: derrame coroideo[#].

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: vértigo, tinnitus.

Trastornos cardíacos

Frecuentes: arritmias, angina de pecho, dolor de pecho, taquicardia.

Poco frecuentes: infarto de miocardio, palpitaciones.

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: mareo.

Frecuentes: hipotensión, hipotensión ortostática.

Poco frecuentes: accidente cerebrovascular, sofoco.

Raras: fenómeno de Raynaud.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: tos.

Frecuentes: disnea.

Poco frecuentes: asma, broncoespasmo, disfonía, dolor laríngeo, rinorrea.

Raras: distress respiratorio (incluyendo neumonía y edema pulmonar), neumonía eosinofílica, infiltración pulmonar, alveolitis alérgica, rinitis.

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

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas.

Frecuentes: diarrea, dolor abdominal.

Poco frecuentes: pancreatitis, úlcera péptica, íleo, vómitos, dispepsia, flatulencia*, estreñimiento, molestia epigástrica, sequedad de boca.

Raras: estomatitis, ulceración bucal, glositis.

Muy raras: angioedema intestinal.

Trastornos hepatobiliares

Raras: fallo hepático, necrosis hepática (puede ser mortal), hepatitis, daño hepatocelular, hepatitis colestática, ictericia, colecistitis (en particular en pacientes con colelitiasis pre-existente).

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Frecuentes: rash (exantema).

Poco frecuentes: alopecia, prurito, urticaria, hiperhidrosis.

Raras: necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, pénfigo, lupus eritematoso cutáneo, dermatitis exfoliante, purpura, eritema multiforme.

Ha sido notificado un complejo sintomático que puede incluir fiebre, serositis, vasculitis, mialgia/miositis, artralgia/artritis, test de anticuerpos antinucleares positivo, velocidad de sedimentación elevada, eosinofilia y leucocitosis. Rash, fotosensibilidad y otras manifestaciones dermatológicas puede ocurrir.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: calambres musculares[‡].

Poco frecuentes: artralgia*.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: disfunción renal, fallo renal, proteinuria.

Raras: oliguria, nefritis tubulointersticial.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy frecuentes: disfunción eréctil.

Raras: ginecomastia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: astenia.

Frecuentes: dolor torácico, fatiga.

Poco frecuentes: pirexia, malestar.

Exploraciones complementarias

Frecuentes: aumento de creatinina en sangre, aumento de triglicéridos en sangre, aumento de colesterol en sangre.

Poco frecuentes: aumento de urea en sangre, hiponatremia.

Raras: aumento de enzimas hepáticas, aumento de bilirrubina en sangre, disminución de hemoglobina, disminución del hematocrito, aumento de glucosa en sangre.

* Sólo visto en dosis de hidroclorotiazida de 12,5 mg y 25 mg.

[‡] La frecuencia de calambres musculares frecuentes pertenece a dosis de hidroclorotiazida 12,5mg y 25 mg, mientras, la frecuencia del evento es poco frecuente en pacientes con dosis de 6 mg de hidroclorotiazida.

Se han notificado casos de derrame coroideo con defecto del campo visual después del uso de tiazida y diuréticos similares a tiazida.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

4.9. Sobredosis

No se dispone de información específica en cuanto al tratamiento de la intoxicación con ACEDIUR. El tratamiento es sintomático y de soporte. Deberá suspenderse el tratamiento con ACEDIUR y vigilar al paciente estrechamente. Las medidas sugeridas incluyen inducción de emesis y/o lavado gástrico, y corrección de la deshidratación, desequilibrio de los electrolitos e hipertensión mediante los procedimientos establecidos.

Maleato de enalapril

El tratamiento recomendado para sobredosis es infusión intravenosa de solución salina normal. La característica más sobresaliente de intoxicación informada hasta ahora ha sido hipotensión arterial intensa,

a partir de unas seis horas después de la ingestión de los comprimidos, con bloqueo del sistema renina-angiotensina y estupor.

Los síntomas asociados con la sobredosis de inhibidores de la ECA pueden incluir shock circulatorio, desordenes electrolíticos, fallo renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareo, ansiedad, y tos. Niveles séricos de enalaprilato 100 y 200 veces mayores a los normales se han detectado después de la ingesta de 300 mg y 440 mg de maleato de enalapril, respectivamente.

Si se produce hipotensión, el paciente debe mantenerse en posición de shock. Si es posible, tratar con infusión de angiotensina II y/o catecolaminas intravenosas pueden ser consideradas. Si la ingestión es reciente, tomar medidas para ayudar a eliminar el maleato de enalapril (e.g. émesis, lavado gástrico, administración de adsorventes, y sulfato de sodio). La implantación de un marcapasos es recomendada en bradicardia resistente al tratamiento. Los electrolitos séricos y la concentración de creatinina deben ser monitorizados constantemente.

Se puede extraer el enalaprilato de la sangre mediante hemodiálisis.

Hidroclorotiazida

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: C09BA02 – Enalapril y diuréticos.

ACEDIUR (maleato de enalapril e hidroclorotiazida) es una combinación de un inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina (maleato de enalapril) y un diurético (hidroclorotiazida).

ACEDIUR es altamente eficaz en el tratamiento de la hipertensión. Los efectos antihipertensivos de sus dos componentes son aditivos y se mantienen durante al menos 24 horas. Un porcentaje mayor de pacientes con hipertensión responde más satisfactoriamente a ACEDIUR que a cualquiera de sus componentes administrados solos.

ACEDIUR confiere una actividad antihipertensiva y diurética. Maleato de enalapril e hidroclorotiazida han sido usados solos y concomitantemente para el tratamiento de la hipertensión. El componente maleato de enalapril de ACEDIUR ha mostrado atenuar la pérdida de potasio asociada con hidroclorotiazida.

Maleato de enalapril disminuye la presión arterial de los pacientes hipertensos tanto en posición decúbito como de pie, sin aumentar significativamente la frecuencia cardíaca.

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

La inhibición efectiva de la actividad de la ECA suele ocurrir dos a cuatro horas después de la administración de una dosis de enalapril por vía oral. Generalmente, la actividad antihipertensiva se inició al cabo de la primera hora, y la disminución máxima de la presión ocurrió cuatro a seis horas después de la administración. La duración del efecto es dependiente de la dosis, pero a las dosificaciones recomendadas los efectos antihipertensivos y hemodinámicos se han mantenido al menos durante 24 horas.

En estudios hemodinámicos realizados en pacientes con hipertensión esencial, la disminución de la presión arterial se acompañó de una reducción de la resistencia arterial periférica, con ligero aumento del gasto cardíaco y poco o ningún cambio de la frecuencia cardíaca. Tras la administración de maleato de enalapril

aumentó el flujo sanguíneo renal, pero no cambió el índice de filtración glomerular. Sin embargo, dicho índice aumentó generalmente en pacientes que lo tenían bajo antes del tratamiento.

Mecanismo de acción

La enzima de conversión de angiotensina (ECA) es una peptidil dipeptidasa que cataliza la conversión de angiotensina I a la sustancia presora angiotensina II. Después de la absorción, enalapril se hidroliza a enalaprilato, que inhibe la ECA. La inhibición de la ECA da lugar a una disminución de angiotensina II plasmática, que conduce a una actividad aumentada de la renina plasmática (debido a la eliminación del feedback negativo de la liberación de renina) y a un descenso de la secreción de aldosterona.

ECA es idéntica a quininasa II, enzima que degrada la bradiquinina, por ello, enalapril también bloquea la degradación de bradiquinina, un potente péptido vasodepresor. Sin embargo, el papel que juega esto en los efectos terapéuticos de enalapril permanece sin elucidar. Aunque se cree que el mecanismo por el cual enalapril disminuye la presión sanguínea es principalmente por la supresión del sistema renina-aldosterona-angiotensina, que juega un papel importante en la regulación sanguínea, enalapril es antihipertensivo incluso en pacientes con hipertensión acompañada de niveles bajos de renina.

Hidroclorotiazida es un agente diurético y antihipertensivo que aumenta la actividad plasmática de la renina. Aunque enalapril sólo es antihipertensivo incluso en pacientes con hipertensión acompañada de niveles bajos de renina, la administración concomitante de hidroclorotiazida en estos pacientes da lugar a una mayor reducción de la presión sanguínea.

Eficacia clínica y seguridad

Bloqueo dual

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 de 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 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.

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (≥ 50.000

mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%; 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%; 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer del labio (CCE) y la exposición a HCTZ: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%; 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (~25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (~100.000 mg) (ver también sección 4.4).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Maleato de enalapril por vía oral se absorbe rápidamente, con concentraciones máximas en suero de enalapril en una hora. En base a la recuperación en orina, la extensión de la absorción de enalapril a partir de maleato de enalapril oral es aproximadamente del 60%.

Tras la absorción, enalapril oral se hidroliza rápidamente y de forma extensa a enalaprilato, potente inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina. Las concentraciones máximas en suero se alcanzan a las 3 a 4 horas después de la dosis oral de maleato de enalapril. La excreción de enalapril es fundamentalmente renal. Los principales componentes en orina son enalaprilato, que representa aproximadamente el 40% de la dosis administrada, y enalapril intacto. Excepto por su conversión en enalaprilato, no hay indicios de ninguna otra transformación metabólica significativa de enalapril. La curva de concentración sérica de enalaprilato muestra una fase terminal prolongada, asociada al parecer con su unión con la ECA. En sujetos con función renal normal, las concentraciones séricas de enalaprilato alcanzaron su estado de equilibrio al cuarto día de administración de maleato de enalapril. La semivida efectiva para la acumulación de enalaprilato tras la administración de dosis repetidas de maleato de enalapril por vía oral es de 11 horas. La absorción de maleato de enalapril no es modificada por la presencia de alimentos en el conducto digestivo. Los porcentajes de absorción y de hidrólisis de enalapril son similares con las diversas dosis comprendidas dentro de los límites terapéuticos recomendados.

Hidroclorotiazida no es metabolizada, sino que se elimina rápidamente por vía renal. Cuando se miden sus concentraciones plasmáticas durante 24 horas por lo menos, su semivida plasmática varía entre 5,6 y 14,8 horas. 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.

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

Lactancia:

Después de una sola dosis oral de 20 mg administrados a cinco mujeres después del parto, el nivel pico promedio en leche de enalapril fue de 1,7 µg/L (rango de 0,54 a 5,9 µg/L) entre las 4 y las 6 horas después de la dosis. El nivel pico promedio de enalaprilato fue de 1,7 µg/L (rango de 1,2 a 2,3 µg/L); los picos ocurrieron varias veces durante un periodo de 24 horas. Usando los datos de niveles pico en leche materna, el máximo estimado en un niño alimentado exclusivamente con leche materna, sería aproximadamente del 0,16% de la dosis ajustada al peso materno. Una mujer que había estado tomando una dosis oral de 10 mg de enalapril diarios durante 11 meses presentó concentraciones máximas de enalapril en leche de 2 µg/L a las 4 horas después de la administración de la dosis y concentraciones máximas de enalaprilato de 0,75 µg/L aproximadamente 9 horas después de la administración de la dosis. La cantidad total de enalapril y enalaprilato determinadas en leche materna durante el periodo de 24 horas fue de 1,44 µg/L y 0,36 µg/L de leche, respectivamente. Los niveles en leche de enalaprilato fueron indetectables (<0,2 µg/L) 4 horas después de una sola dosis de 5 mg de enalapril en una mujer en periodo de lactancia y de 10 mg de enalapril en otras 2 mujeres en periodo de lactancia; no se determinaron niveles de enalapril en leche materna.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Maleato de enalapril

Para determinar el grado de inocuidad de enalapril, se investigó ampliamente su toxicidad general en ratones, ratas, perros y monos. El enalapril tiene una escasa toxicidad aguda. Su DL_{50} por vía oral en ratones y ratas es de 2.000 mg/kg aproximadamente. En los estudios sobre toxicidad aguda, el medicamento tuvo efectos similares en ratones que habían comido y en ratones en ayunas, con la única diferencia de que las muertes ocurrieron por lo general un poco más tarde en los que habían comido. En perros, una dosis única de 200 mg/kg ocasionó la muerte al cabo de tres o cuatro días, mientras que una dosis única de 100 mg/kg no produjo ninguna alteración evidente en un periodo de dos semanas.

Hidroclorotiazida

En estudios de toxicidad aguda y crónica, se encontró que la hidroclorotiazida tiene una toxicidad relativamente baja. La DL_{50} aguda en ratones fue mayor de 10.000 mg/kg por vía oral, y 884 mg/kg por vía intravenosa. En ratas, la DL_{50} aguda fue mayor de 10.000 mg/kg por vía oral, y 3.130 mg/kg por vía intraperitoneal. En el conejo, la DL_{50} por vía intravenosa fue de 461 mg/kg, y en el perro, de aproximadamente 1.000 mg/kg. Los perros toleraron por lo menos 2.000 mg/kg por vía oral sin mostrar signos de toxicidad.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa
Bicarbonato de sodio
Almidón de maíz
Almidón de maíz pregelatinizado
Estearato de magnesio
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

ACEDIUR se presenta en envases de 30 y 500 (envase clínico) comprimidos ranurados, en blisters, Al/Al, conteniendo cada comprimido 20 mg de maleato de enalapril y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Alfasigma España S.L.
C/ Aribau 195, 4º
08021 Barcelona. España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

59.288

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

Fecha inicial: 17 de marzo-1993

Revalidado en: marzo 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2021