

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Enalapril/Hidroclorotiazida TecniGen 20 g/12,5mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos blancos, redondos y biconvexos.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

##### **Hipertensión arterial esencial.**

La combinación fija de Enalapril/Hidroclorotiazida no es adecuada como tratamiento inicial. Debe utilizarse únicamente en pacientes en los que la monoterapia con cada sustancia activa ha demostrado ser insuficiente, y que han sido estabilizados con la administración de los dos fármacos por separado, en la misma proporción.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### **Posología:**

La dosis de Enalapril/Hidroclorotiazida debe determinarse fundamentalmente en función de la respuesta del paciente al maleato de enalapril. Puede recomendarse el ajuste individual de la dosis con ambas sustancias. La combinación fija de Enalapril/Hidroclorotiazida 20mg/12,5mg debe sustituir la monoterapia con las sustancias activas individuales.

##### **Hipertensión arterial:**

La dosis habitual es de 1 comprimido, administrado una vez al día.

Los comprimidos pueden tomarse independientemente de la ingestión de alimentos.

##### **Tratamiento diurético previo:**

El tratamiento con diuréticos debe suspenderse 2-3 días antes de iniciar el tratamiento con Enalapril/Hidroclorotiazida (Ver sección 4.4).

##### **Posología en la insuficiencia renal:**

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

(Ver sección 4.3).

En pacientes con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina  $\geq 30$  ml/min, Enalapril/Hidroclorotiazida

20mg/12,5mg deberá utilizarse únicamente tras el ajuste de las dosis de cada componente individual.

En esta población es preferible la utilización de diuréticos de asa a las tiazidas.

La dosis de maleato de enalapril e hidroclorotiazida debe mantenerse tan baja como sea posible (Ver sección 4.4). Durante el uso de Enalapril/Hidroclorotiazida 20mg/12,5mg es necesario monitorizar la función renal.

#### **Población pediátrica:**

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

#### **Pacientes de edad avanzada:**

En estudios clínicos se ha observado que la eficacia y tolerancia del maleato de enalapril e hidroclorotiazida, administrados concomitantemente, fueron similares en los pacientes de edad avanzada y en los más jóvenes. En caso de deterioro de la función renal, se recomienda una dosis inicial de medio comprimido una vez al día.

#### **Forma de administración:**

Administración por vía oral. Tragar los comprimidos con agua.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad conocida a los principios activos o a cualquiera de este medicamento incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $< 30$  ml/min).
- Anuria
- Historia de edema angioneurótico asociado a tratamiento previo de un inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina.
- Angioedema idiopático o hereditario.
- Hipersensibilidad a fármacos derivados de las sulfonamidas
- Segundo y tercer trimestre de embarazo (Ver secciones 4.4. y 4.6.).
- Insuficiencia hepática grave.
- El uso concomitante de Enalapril/Hidroclorotiazida TecniGen con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secciones 4.5 y 5.1)

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

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

##### Hipotensión y Desequilibrio Fluido-Electrolítico:

En pacientes no complicados raramente se observa hipotensión sintomática. En pacientes hipertensos tratados con

Enalapril/Hidroclorotiazida, la hipotensión sintomática es más probable que ocurra en pacientes con depleción de volumen, por ejemplo, que estén en tratamiento con diuréticos, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos (ver secciones 4.5 y 4.8). En estos pacientes se debe medir los electrolitos séricos a intervalos adecuados. 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.

Si aparece hipotensión, se debe colocar al paciente en decúbito supino y, si es necesario, administrarle una infusión intravenosa de suero salino normal. Esta respuesta hipotensora transitoria no es una contraindicación para administraciones posteriores, que pueden administrarse una vez que la presión sanguínea ha aumentado.

#### Insuficiencia renal:

Enalapril/Hidroclorotiazida no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina menor de 80 ml/min y mayor de 30 ml/min hasta ajustar la dosis necesaria (ver sección 4.2)

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 (ver sección 4.4 completa). Si esto ocurre, el tratamiento con Enalapril/Hidroclorotiazida debe suspenderse. Esta situación podría suponer la posibilidad de una estenosis arterial renal subyacente (ver sección 4.4 completa)

Hipercalemia: La combinación de enalapril con un diurético en dosis bajas no excluye necesariamente el desarrollo de hipercalemia (ver sección 4.4. completa)

Litio: Generalmente no se recomienda la combinación de litio con enalapril y fármacos antidiuréticos (Ver sección 4.5).

#### Lactosa:

Este medicamento contiene menos de 200 mg de lactosa por comprimido. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

##### Estenosis de aorta / cardiomiopatía hipertrófica:

Tal como ocurre con todos los vasodilatadores, los IECA´s deben utilizarse con precaución en pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo o de la aorta, y deben evitarse en caso de shock cardiogénico y obstrucción hemodinámicamente significativa.

##### Insuficiencia renal:

Se ha registrado insuficiencia renal asociada a enalapril, particularmente en pacientes con insuficiencia cardíaca grave o nefropatía, incluyendo estenosis arterial renal. Cuando se diagnostica directamente y se trata adecuadamente, la insuficiencia renal asociada al tratamiento con enalapril es reversible en la mayor parte de los casos (ver sección 4.2 y 4.4 completa).

##### Hipertensión renovascular:

Existe un aumento del riesgo de hipotensión e insuficiencia renal en pacientes con estenosis arterial renal bilateral o estenosis de la arteria renal en riñón único, tratados con IECA´s. La función renal puede reducirse con solo ligeras alteraciones de la creatinina sérica. En estos pacientes el tratamiento debe iniciarse bajo vigilancia médica y con dosis bajas, un ajuste cuidadoso y monitorización de la función renal.

##### Trasplante renal:

No existe experiencia referente a la administración de enalapril en pacientes sometidos recientemente a trasplante renal. Por tanto, no se recomienda el tratamiento con enalapril.

#### Pacientes en hemodiálisis:

Se han producido reacciones anafilácticas en pacientes sometidos a diálisis con membranas de alto flujo (ej. NA 69®) y tratados al mismo tiempo con un IECA. En esos pacientes se debe considerar el empleo de otro tipo de membrana de diálisis o de otra clase de agente antihipertensivo.

#### Insuficiencia hepática:

En raras ocasiones, el tratamiento con IECA's se ha asociado a un síndrome iniciado con hepatitis colestásica, progresando a necrosis hepática fulminante y (a veces) la muerte. No se conoce el mecanismo de este síndrome. Los pacientes tratados con IECA's y que han desarrollado hepatitis o un aumento acentuado de las enzimas hepáticas deben suspender el tratamiento con el IECA y recibir vigilancia médica adecuada (ver sección 4.4 completa).

#### Neutropenia / agranulocitosis:

Se han registrado casos de neutropenia / agranulocitosis, trombocitopenia y anemia, en pacientes tratados con IECA.

En pacientes con función renal normal y sin otros factores de riesgo, es rara la aparición de neutropenia. Enalapril debe utilizarse con precaución extrema en pacientes con enfermedad vascular colagénica, pacientes tratados con inmunosupresores, alopurinol o procainamida, o con una combinación de estos factores de riesgo, particularmente en casos de enfermedad renal pre-existente. Algunos de estos pacientes desarrollaron infecciones graves que, en algunos casos, no respondieron a tratamiento antibiótico intensivo. Si enalapril se utilizara en estos pacientes, debe realizarse una monitorización periódica de los glóbulos blancos y debe indicarse a los pacientes que informen sobre cualquier señal de infección.

#### Hipercaliemia:

Se ha observado un aumento de los niveles séricos de potasio en pacientes tratados con IECA, incluyendo enalapril. Los pacientes con riesgo de desarrollar hipercaliemia incluyen los pacientes con insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad avanzada (mayores de 70 años), diabéticos, que sufren eventos concurrentes, especialmente deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica, o pacientes tratados concomitantemente con diuréticos ahorradores de potasio (como espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de sal conteniendo potasio; o pacientes en tratamiento con medicamentos asociados al aumento de potasio (por ejemplo, heparina). La utilización de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sustitutos de sal conteniendo potasio puede causar un aumento significativo en el potasio sérico.

La hipercaliemia puede causar arritmias graves, en ocasiones fatales. Si el uso concomitante de Enalapril con alguno de los fármacos antes citados se juzga apropiado, debe utilizarse con precaución y debe realizarse una monitorización frecuente del potásico sérico (ver secciones 4.4 completa y 4.5)

#### Pacientes diabéticos:

Deberán monitorizarse cuidadosamente los niveles de glucemia en pacientes diabéticos previamente medicados con antidiabéticos orales o insulina, especialmente durante el primer mes de tratamiento con un IECA (Ver sección 4.5).

#### Hipersensibilidad / edema angioneurótico:

En raras ocasiones, se han referido casos de edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe, en pacientes tratados con IECA's, incluyendo enalapril. Esta situación puede producirse en cualquier momento durante el tratamiento. En tales circunstancias, debe suspenderse inmediatamente el tratamiento y establecer una vigilancia intensiva del paciente hasta la desaparición completa de los edemas. Incluso en aquellos casos en que los que el edema esté limitado a la cara y labios, sin distrés respiratorio, los

pacientes pueden requerir una observación prolongada, ya que el tratamiento con antihistamínicos y corticoides puede no ser suficiente.

Muy raramente, el edema angioneurótico asociado con edema laríngeo puede ser mortal. Los pacientes con afectación de la base de la lengua, glotis o laringe tienen más probabilidad de experimentar obstrucción de la vía aérea, especialmente en aquellos pacientes con cirugía aérea previa. Cuando esto ocurre, debe administrarse inmediatamente la terapéutica adecuada; por ejemplo, administrar una solución 1:1000 (0,3 a 0,5 ml) de adrenalina 1/1000 por vía subcutánea y proporcionar las medidas adecuadas para garantizar el paso del aire.

Se ha observado una mayor incidencia de angioedema en pacientes de raza negra tratados con IECA's, en comparación con pacientes caucásicos.

En pacientes con historia de angioedema no relacionado con la terapia con IECA's, el riesgo de angioedema puede aumentarse al administrarles un IECA (Ver sección 4.3).

#### Reacciones anafilácticas durante la desensibilización a himenópteros:

En raras ocasiones, los pacientes en tratamiento con IECA, durante la desensibilización a himenópteros, presentaron reacciones de tipo anafiláctico que pusieron en riesgo su vida. Debe cambiarse inmediatamente el tratamiento al paciente, a otro agente antihipertensivo que no sea un IECA.

#### Reacciones anafilácticas durante la aferesis de las LDL:

En raras ocasiones, pacientes en tratamiento con un IECA, durante la aferesis de las lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano, experimentaron reacciones anafilácticas que pusieron en peligro su vida. Debe cambiarse inmediatamente el tratamiento al paciente, a otro agente antihipertensivo que no sea un IECA.

#### Tos:

La utilización de IECA's puede estar asociada a la aparición de tos. Esta es no productiva, persistente, desapareciendo tras la suspensión del tratamiento. La tos producida por los IECA's debe considerarse como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

#### Cirugía y anestesia:

En pacientes que van a sufrir cirugía mayor o durante la anestesia con anestésicos que produzcan hipotensión, enalapril inhibe la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensadora de renina. Si apareciese hipotensión y se considerase secundaria a ese mecanismo, puede corregirse por expansión volémica.

#### 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.

#### Embarazo y lactancia:

No debe iniciarse un tratamiento con IECAs durante el embarazo. A menos que el tratamiento continuado con un IECA se considere esencial, las pacientes que planeen un embarazo deberían cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para el uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, el tratamiento con los IECAs debe interrumpirse inmediatamente y, si es apropiado, debe iniciarse un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

El uso de Enalapril no se recomienda durante la lactancia.

#### Diferencias étnicas:

Como otros IECA's, enalapril, aparentemente, es menos eficaz en la disminución de la presión sanguínea en individuos de raza negra, en comparación con los que no lo son, posiblemente debido a la elevada prevalencia de los bajos niveles de renina en la población de raza negra hipertensa.

#### **Hidroclorotiazida:**

##### Insuficiencia renal:

Las tiazidas pueden no ser el diurético apropiado para su utilización en pacientes con insuficiencia renal y son ineficaces cuando el aclaramiento de creatinina es de 30 ml/min o menor (por ejemplo, en insuficiencia renal moderada o severa) (ver sección 4.2 y 4.4 completa).

##### Enfermedad hepática:

Las tiazidas deben emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o con enfermedad hepática progresiva, dada la posibilidad de que pequeñas alteraciones fluido-electrolíticas puedan desencadenar un coma hepático (Ver sección 4.4).

##### Efectos metabólicos y endocrinos:

Las tiazidas pueden disminuir la tolerancia a la glucosa. En pacientes diabéticos puede requerirse un ajuste de la dosis de los fármacos antidiabéticos o la insulina. Durante el tratamiento con tiazidas puede manifestarse diabetes mellitus latente (Ver sección 4.4 completa).

Aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos se han asociado al tratamiento con tiazidas; sin embargo, a la dosis de 12,5 mg de hidroclorotiazida, no se ha notificado ningún efecto o ha sido mínimo. Además, en los estudios clínicos con 6 mg de hidroclorotiazida no se notificaron efectos clínicamente significativos sobre la glucosa, el colesterol, los triglicéridos, el sodio, el magnesio o el potasio.

Se puede producir hiperuricemia o desarrollarse gota manifiesta en ciertos pacientes tratados con diuréticos tiazídicos. Este efecto sobre la hiperuricemia parece ser dosis-relacionado y no es clínicamente significativo a la dosis de 6 mg de hidroclorotiazida. Además, enalapril puede aumentar el ácido úrico urinario y por ello atenuar el efecto hiperuricémico de la hidroclorotiazida.

En cualquier paciente tratado con diuréticos tiazídicos debe realizarse una determinación periódica de los electrolitos séricos.

Las tiazidas (incluyendo hidroclorotiazida) pueden producir un desequilibrio electrolítico (hipocaliemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Los signos de alarma de un desequilibrio electrolítico son

xerostomía, sed, debilidad, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales tales como náuseas y vómitos.

Aunque puede producirse hipocaliemia durante el tratamiento con tiazidas, el tratamiento concomitante con enalapril puede reducir la hipocaliemia inducida por las tiazidas. El riesgo de hipocaliemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes con diuresis marcada, en pacientes con ingestión oral inadecuada de electrolitos, o en pacientes tratados concomitantemente con corticoesteroides o ACTH (ver sección 4.5).

En pacientes con edema, puede producirse hiponatremia en caso de temperaturas cálidas. La deficiencia en cloruros es generalmente ligera y no requiere tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y producir ligeras elevaciones intermitentes del calcio sérico, en ausencia de alteraciones conocidas del metabolismo del calcio. Puede detectarse hipercalcemia elevada en caso de hiperparatiroidismo. En estos casos, se deben suspender el tratamiento con tiazidas antes de llevar a cabo las pruebas de función paratiroidea.

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

#### Test antidoping:

La hidroclorotiazida contenida en este medicamento puede producir resultado analítico positivo en un test antidoping.

#### Hipersensibilidad:

En pacientes tratados con tiazidas, con historia o no de alergia o asma bronquial, pueden producirse reacciones de hipersensibilidad. Se ha informado sobre la exacerbación o activación de lupus eritematoso diseminado con la utilización 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).

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

### **Enalapril-Hidroclorotiazida:**

#### Otros fármacos antihipertensivos:

El uso concomitante de estos fármacos puede aumentar el efecto hipotensor de Enalapril/Hidroclorotiazida. El uso concomitante de nitroglicerina y otros nitratos u otros vasodilatadores, puede reducir más la presión sanguínea.

### Litio:

Se han registrado casos de aumento reversible del litio sérico y toxicidad durante la administración concomitante de IECA's. La utilización concomitante de tiazidas puede potenciar el riesgo de toxicidad por litio debido a los IECA.

No se recomienda la combinación de Enalapril/Hidroclorotiazida con litio, pero si la combinación se hace necesaria, debe realizarse un control estricto de los niveles de litio en sangre (ver sección 4.4)

### Antiinflamatorios no esteroideos (AINE):

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

Se ha descrito que los AINEs (incluyendo los inhibidores de la COX-2) y los IECA tienen efecto aditivo en el aumento del potasio sérico, mientras que la función renal puede quedar disminuida. En principio, estos efectos son reversibles. En raras ocasiones, puede producirse insuficiencia renal aguda, particularmente en pacientes con función renal comprometida tales como ancianos o pacientes deshidratados. La administración crónica de AINE's puede reducir el efecto antihipertensivo de los IECA. La administración de AINE's puede antagonizar los efectos diurético, natriurético y antihipertensivo de la hidroclorotiazida.

### **Maleato de Enalapril:**

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

Los IECAs atenúan la pérdida de potasio inducida por los diuréticos. Los diuréticos ahorradores de potasio (como espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sales que contengan potasio, pueden causar un aumento del potasio sérico. Si su uso concomitante está indicado por una demostrada hipocaliemia, debe realizarse con precaución y con una monitorización frecuente de los niveles de potasio séricos (ver sección 4.4).

#### Diuréticos (tiazidas o diuréticos de asa):

Cuando se inicia el tratamiento con enalapril en pacientes en tratamiento con dosis elevadas de diuréticos, puede producirse depleción de volumen y riesgo de hipotensión (Ver secciones 4.2 y 4.4). El efecto hipotensor puede reducirse interrumpiendo el tratamiento con el diurético, aumentando el volumen o la ingestión de sal, o iniciando el tratamiento con una dosis baja de enalapril.

#### Antidepresivos tricíclicos / narcóticos / antipsicóticos:

La utilización concomitante de ciertos medicamentos anestésicos, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con los IECA puede producir una reducción acentuada de la presión sanguínea (Ver sección 4.4).

#### Simpaticomiméticos:

Los simpaticomiméticos pueden reducir los efectos antihipertensivos de los IECA.

#### Antidiabéticos:

Estudios epidemiológicos sugieren que la administración concomitante de IECA's y antidiabéticos orales o insulina puede potenciar el efecto de disminución de la glucosa sanguínea con riesgo de hipoglucemia. Este fenómeno puede producirse con mayor frecuencia durante las primeras semanas de tratamiento y en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.8)

Alcohol:

El alcohol potencia el efecto hipotensor de los IECA.

Ácido acetilsalicílico, trombolíticos y beta-bloqueantes:

Enalapril puede administrarse con seguridad con ácido acetilsalicílico (en dosis cardiológicas), trombolíticos y betabloqueantes.

Oro:

Raramente se han notificado reacciones nitritoides (los síntomas incluyen enrojecimiento facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes tratados con tratamiento de oro inyectado (aurotiomalato sódico) y tratamiento concomitante con IECAs, incluyendo Enalapril.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén

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).

Hidroclorotiazida

Miorrelajantes no despolarizantes:

Las tiazidas pueden aumentar la reactividad a la tubocurarina.

Alcohol, barbitúricos y analgésicos narcóticos: Puede producirse hipotensión ortostática.

Antidiabéticos orales o insulina:

Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos antidiabéticos (Ver sección 4.8).

Colestiramina y colestipol:

Pueden retardar o reducir la absorción de hidroclorotiazida.

Las sulfonamidas diuréticas deben tomarse 1 hora antes ó 4-6 horas después de estos medicamentos. Dosis únicas de colestiramina y colestipol han reducido la absorción de hidroclorotiazida a partir del tracto gastrointestinal hasta un 85% y 43%, respectivamente.

Aumento del intervalo QT (quinidina, procainamida, amiodarona, sotalol) Aumento del riesgo de torsades de pointes.

Glucósidos cardíacos:

La hipocaliemia puede sensibilizar o exagerar la respuesta del corazón a los efectos tóxicos por digitálicos (aumento de la irritabilidad ventricular).

Corticoesteroides o corticotropina (ACTH):

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

Diuréticos caluréticos (Furosemida), Carboxolona o abuso de laxantes: Hidroclorotiazida puede aumentar la pérdida de potasio y/o magnesio:

Aminas presoras (Ej.: Adrenalina):

Puede producirse una disminución del efecto presor de las aminas.

Agentes citostáticos (Ej.: Ciclofosfamida, metotrexato):

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

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

No se recomienda el uso de IECAs durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). El uso de IECAs está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres 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).

La exposición prolongada a hidroclorotiazida durante el tercer trimestre del embarazo puede causar isquemia fetoplacentaria y retardo del crecimiento. Además se han notificado casos raros de hipoglicemia y trombocitopenia en neonatos tras la exposición a término. También puede aparecer ictericia neonatal.

Hidroclorotiazida puede reducir el volumen plasmático, así como el flujo sanguíneo uteroplacentario.

Enalapril/Hidroclorotiazida no se recomienda durante la lactancia. Tanto enalapril como hidroclorotiazida se excretan en la leche materna. Las tiazidas durante la lactancia materna se han asociado con un descenso o incluso supresión de la leche. Puede aparecer hipersensibilidad a los fármacos derivados de las sulfonamidas, hipercaliemia e icterus nuclear. Debido al potencial de aparición de reacciones adversas en los neonatos, debe tomarse la decisión de cesar el tratamiento o la lactancia.

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

Al conducir y utilizar máquinas debe tenerse en cuenta que, ocasionalmente, pueden producirse vértigos o fatiga (ver sección 4.8)

#### 4.8. Reacciones adversas

Durante los estudios clínicos o tras la comercialización del medicamento se han notificado reacciones adversas con Enalapril/Hidroclorotiazida, enalapril solo o hidroclorotiazida sola que incluyen:

Muy frecuentes ( $> 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ ), muy raras ( $< 10000$ ), frecuencia desconocida (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: neutropenia, disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, trombocitopenia, agranulocitosis, depresión de la médula ósea, pancitopenia, linfadenopatía, enfermedades autoinmunes.

##### Trastornos endocrinos:

Desconocida: Síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética.

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

Frecuentes: hipocaliemia, aumento del colesterol, aumento de los triglicéridos, hiperuricemia. Poco frecuentes: hipoglucemia (ver sección 4.4), hipomagnesemia, gota\*. Raras: aumento de la glucosa en sangre.

Muy raras: hipercalcemia (ver sección 4.4)

##### Trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso:

Frecuentes: cefaleas, depresión, síncope, alteraciones del gusto.

Poco frecuentes: confusión, somnolencia, insomnio, nervosismo, parestesia, vértigo, disminución de la libido\*. Raras: alteraciones del sueño, insomnio., paresis (debida a la hipocaliemia)

##### Trastornos oculares:

Muy frecuentes: visión borrosa.

Trastornos del oído y del laberinto: Muy frecuentes: tinnitus

##### Trastornos cardíacos y vasculares: Muy frecuentes:

mareos

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

Poco frecuentes: rubor, palpitaciones, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, excesiva hipotensión en pacientes de riesgo (ver sección 4.4).

Raras: Síndrome de Raynaud.

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy frecuentes: tos.

Frecuentes: disnea.

Poco frecuentes: rinorrea, ronquera e inflamación de la garganta, broncoespasmo / asma.

Raras: infiltración pulmonar, distrés respiratorio (incluyendo pneumonitis y edema pulmonar), rinitis, alveolitis alérgica / neumonía eosinófila.

#### Trastornos

gastrointestinales: Muy frecuentes: náuseas.

Frecuentes: diarrea, dolor abdominal.

Poco frecuentes: íleo, pancreatitis, vómitos, dispepsia, estreñimiento, anorexia, irritaciones gástricas, xerostomía, úlcera ventricular, flatulencia.\*

Raras: estomatitis / úlcera aftosa, glositis.

Muy raras: angioedema intestinal.

#### Trastornos hepatobiliares:

Raras: insuficiencia hepática, necrosis hepática (que puede ser fatal), hepatitis (hepatocelular o colestásica), ictericia, colecistitis (en particular en pacientes con colestasis pre-existente)

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

Frecuentes: exantema, hipersensibilidad / edema angioneurótico: se han referido casos de edema angioneurótico del rostro, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe (Ver sección 4.4).

Poco frecuentes: diaforesis, prurito, urticaria, alopecia.

Raros: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, necrólisis epidérmica tóxica, púrpura, lupus eritematoso cutáneos, pefingo, eritrodermia.

Se ha referido un síndrome complejo que puede incluir: fiebre, serositis, vasculitis, mialgia / miositis, artralgia / artritis, ANA positiva, ESR elevado, eosinofilia y leucocitosis. Puede aparecer exantema, fotosensibilidad u otras manifestaciones dermatológicas.

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

Frecuentes: calambres

musculares<sup>+</sup> Poco frecuentes:

artralgia\* Trastornos renales

y urinarios:

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

#### Trastornos del sistema reproductor y de la mama:

Poco frecuentes: impotencia.

Raras: ginecomastia.

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

frecuentes: astenia.

Frecuentes: dolor de pecho,

fatiga. Poco frecuentes:

malestar, fiebre.

#### Investigaciones:

Frecuentes: hipercaliemia, aumento de la creatinina sérica. Poco frecuentes: aumento de la uremia, hiponatremia.

Raras: Aumento de las enzimas hepáticas, aumento de la bilirrubina sérica.

\*Estas reacciones adversas son solamente relevantes para dosis de hidroclorotiazida de 12,5 mg, como la de Enalapril/Hidroclorotiazida TecniGen, y de 25 mg. +

+La frecuencia de calambres musculares notificada como frecuente corresponde a dosis de hidroclorotiazida de 12,5 mg, como la de Enalapril/Hidroclorotiazida TecniGen, y de 25 mg; mientras que a la dosis de 6 mg, la frecuencia es de poco frecuente.

#### 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: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

#### **4.9. Sobredosis**

No se dispone de información específica en cuanto al tratamiento de la intoxicación con Enalapril/Hidroclorotiazida.

El tratamiento es sintomático y de soporte. Deberá suspenderse el tratamiento con Enalapril/Hidroclorotiazida y vigilar al paciente estrechamente. Las medidas sugeridas incluyen inducción de emesis y/o lavado gástrico, y corrección de la deshidratación, desequilibrio de los electrolitos e hipertensión mediante los procedimientos establecidos.

##### Maleato de enalapril

La característica más sobresaliente de intoxicación informada hasta ahora ha sido hipotensión arterial intensa, a partir de unas seis horas después de la ingestión de los comprimidos, con bloqueo del sistema renina-angiotensina y estupor.

Los síntomas asociados a la sobredosificación con IECA´s son, entre otros, shock circulatorio, desequilibrio electrolítico, fallo renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, vértigos, ansiedad y tos. Se ha observado que los niveles séricos de enalapril, tras la ingestión de 300 y 440 mg de maleato de enalapril, son 100 y 200 veces mayores, respectivamente, que los habituales después de la administración de dosis terapéuticas.

El tratamiento recomendado de la sobredosis consiste en la administración intravenosa de suero salino normal. Si se produce hipotensión, se colocará al paciente en posición de shock. También se considerará la posibilidad de una infusión de angiotensina II y/o la administración de catecolaminas por vía intravenosa, si se dispone de estos tratamientos. Si la ingestión es reciente, se tomarán medidas dirigidas a eliminar el maleato de enalapril (p. Ej., Vómito, lavado gástrico, administración de absorbentes y sulfato de sodio). Se puede extraer el enalaprilato de la circulación general por hemodiálisis. (Ver sección 4.4). En caso de bradicardia resistente al tratamiento está indicada la implantación de un marcapasos. Se realizará una vigilancia continua de las constantes vitales, los electrolitos séricos y las concentraciones de creatinina.

##### Hidroclorotiazida

Los signos y síntomas 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

Clasificación ATC: C09 B (Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina. Inhibidores de la ECA, monofármacos).

Enalapril/Hidroclorotiazida TecniGen asocia enalapril, en forma de maleato, un inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina, a la hidroclorotiazida, un diurético.

La enzima convertidora de angiotensina (ECA) es una peptidil-dipeptidasa que cataliza la conversión de la angiotensina I en angiotensina II, potente agente vasopresor. Tras absorberse, el enalapril se hidroliza en enalaprilato, que inhibe la ECA. Como consecuencia, reduce la angiotensina II en el plasma y, secundariamente, la aldosteronemia por aumento de la reninemia.

La ECA es idéntica a la quinasa II. Por esa razón, el enalapril puede también bloquear la degradación de la bradiquinina, un péptido fuertemente vasopresor. No obstante, todavía debe clarificarse el papel de éste en el efecto terapéutico del enalapril.

A pesar de que el mecanismo de acción antihipertensivo del enalapril parece estar intrínsecamente relacionado con la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se ha verificado que la acción antihipertensiva se manifiesta igualmente en pacientes hipertensos con renina baja.

La hidroclorotiazida es un diurético y un antihipertensor que aumenta la actividad de la renina plasmática. La magnitud de la reducción de la presión arterial observada con la asociación enalapril maleato / hidroclorotiazida, es superior que la obtenida con cada uno de los fármacos por separado y, generalmente, mantiene su actividad antihipertensiva durante, al menos, 24 horas.

El enalapril puede reducir la pérdida de potasio asociada a hidroclorotiazida.

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

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

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

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

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskirén a una terapia estándar con un inhibidor de

la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

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

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Maleato de enalapril

#### Absorción

Enalapril se absorbe rápidamente cuando se toma oralmente, y el pico sérico se alcanza al cabo de una hora. Teniendo en cuenta las cantidades recuperadas en la orina, la absorción oral de enalapril es del 60-70%. La absorción de enalapril no está influenciada por la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal.

Tras su absorción, se hidroliza rápida y ampliamente en enalaprilato, un potente inhibidor de la ECA. El pico sérico de enalaprilato se obtiene entre la 3ª y 4ª hora tras la administración oral de enalapril. La extensión de la absorción y la hidrólisis de enalapril es la misma para las diferentes dosis dentro de la dosificación terapéutica recomendada.

#### Eliminación

Enalapril se elimina a través del riñón. Los principales componentes en la orina son el enalaprilato (cerca del 40% de la dosis) y el enalapril inalterado. No existen indicaciones sobre otras conversiones metabólicas de enalapril además de la conversión en enalaprilato. El perfil de la concentración sérica de enalaprilato se caracteriza por una fase terminal prolongada, la cual se debe a su unión a la ECA. En individuos con función renal normal, el estado estacionario de enalaprilato se alcanza al 4º día de administración diaria única de enalapril. Tras dosis múltiples de enalapril, la semivida efectiva (tras acumulación) es de 11 horas.

#### Lactancia

Tras una dosis oral única de 20 mg en cinco mujeres lactantes, el pico medio de enalapril en la leche fue de 1,7 mcg/l (rango 0,54 a 5,9 mcg/l) a la 4 a 6 horas después de la dosis.

El pico medio de enalaprilato fue de 1,7 mcg/l (rango de 1,2 a 2,3 mcg/l); los máximos aparecieron varias veces durante el periodo de 24 horas. Utilizando los datos de los niveles en leche, la ingesta máxima

estimada de un niño en período de lactancia sería alrededor de 0,16% de la dosis materna ajustada al peso. Una mujer que ha estado tomando 10 mg de enalapril oral durante 11 meses tiene niveles máximos de enalapril en leche de 2 mcg/l cuatro horas después de la dosis y niveles máximos de enalaprilato de 0,75 mcg/l unas nueve horas después de la dosis. La cantidad total de enalapril y enalaprilato en leche durante un período de 24 horas fue de 1,44 mcg/l y 0,63 mcg/l de leche respectivamente. Los niveles de enalaprilato en leche fueron indetectables (menos de 0,2 mcg/l) cuatro horas después de una dosis única de 5 mg en una madre y 10 mg en dos madres; no se determinaron niveles de enalapril.

#### Grupos particulares de pacientes

La hidrólisis de enalapril en su metabolito activo puede retardarse en pacientes con cirrosis. La exposición a enalapril y a enalaprilato aumenta en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con aclaramiento de creatinina de 40-60 ml/min, el AUC del estado estacionario de enalaprilato fue aproximadamente dos veces mayor que en pacientes con función renal normal tras la administración de 5 mg una vez al día. En la insuficiencia renal aguda (aclaramiento de creatinina de 30 ml/min) el AUC aumentó cerca de 8 veces y la semivida efectiva de enalaprilato tras múltiples dosis fue prolongada. El enalaprilato puede eliminarse de la circulación por hemodiálisis.

### **Hidroclorotiazida**

#### Absorción

La biodisponibilidad de la hidroclorotiazida es del 60-80%. La ingestión simultánea de alimentos aumenta ligeramente la absorción (15% aproximadamente).

#### Distribución

La hidroclorotiazida no pasa la barrera hematoencefálica, pero atraviesa la barrera placentaria.

#### Biotransformación / eliminación

La semivida de eliminación plasmática varía de 5,6 a 14,8 horas. La hidroclorotiazida no se metaboliza, eliminándose rápidamente por vía renal. Cerca del 61% de la dosis administrada se elimina en la orina en forma inalterada en 24 horas.

#### Grupos particulares de pacientes

En pacientes con insuficiencia renal se produce un prolongamiento de la semivida.

### **Maleato de enalapril – hidroclorotiazida**

La administración concomitante de dosis múltiples de maleato de enalapril e hidroclorotiazida tiene escaso o ningún efecto en la biodisponibilidad de estos fármacos. El comprimido que incluye la combinación es bioequivalente a la administración concomitante de cada medicamento.

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

Los datos preclínicos basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetida, genotoxicidad y potencial carcinogénico, no han demostrado un peligro especial para los humanos. Los estudios de toxicidad reproductiva en ratas hembra sugieren que enalapril no tiene reacciones adversas graves sobre la fertilidad y la capacidad reproductiva y no es teratogénico. En un estudio en el que las ratas

hembra fueron tratadas antes del apareamiento y durante la gestación, se produjo un aumento de crías muertas durante el periodo de lactancia. El producto atraviesa la placenta y se excreta en la leche.

Los IECA, como clase, han demostrado inducir reacciones adversas en el desarrollo fetal, produciendo la muerte del feto y defectos congénitos, en particular, afectando al cráneo. También se han descrito fetotoxicidad, retraso en el crecimiento intrauterino y ductus arterial patente. Estas anomalías en el desarrollo son básicamente debido a una acción directa de los IECA en el sistema renina-angiotensina fetal y parcialmente debido a la isquemia resultante de la hipotensión maternal y disminución del flujo sanguíneo fetoplacentario y del aporte de oxígeno y nutrientes al feto.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

Celulosa  
microcristalina  
Lactosa  
monohidrato  
Almidón de maíz  
Bicarbonato sódico  
Glicolato sódico de almidón  
Estearato de magnesio.

### **6.2. Incompatibilidades**

No existen

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

4 años

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

No conservar a temperatura superior a 25°C.

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

Los comprimidos se acondicionan en blister de complejo OPA + Aluminio + PVC/Aluminio. Los envases son de 10, 28, 30, 60 y 500 comprimidos (envase clínico).

No todos los envases pueden estar comercializados.

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

Ninguna en especial.

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**

Tecnimed España Industria Farmacéutica, S.A.  
Avda. de Bruselas, 13, 3º D. Edificio América. Polígono Arroyo de la Vega,  
28108 Alcobendas (Madrid) ESPAÑA

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

66.385

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

Autorización: 28/09/2004

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

Diciembre 2020