

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dabonal 5 mg comprimidos  
Dabonal 20 mg comprimidos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Dabonal 5 mg comprimidos  
Cada comprimido contiene 5 mg de maleato de enalapril.  
Excipiente: cada comprimido contiene 140,07 mg de lactosa monohidrato.

Dabonal 20 mg comprimidos  
Cada comprimido contiene 20 mg de maleato de enalapril.  
Excipiente: cada comprimido contiene lactosa monohidrato 125.38 mg.

Para consultar la lista completa ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Los comprimidos de Dabonal 5 mg son redondos, caras planas biseladas de color blanco, con ranura en una de las caras y la inscripción “5” en la otra.

Los comprimidos de Dabonal 20 mg son cilíndricos, caras planas de color rosado, con ranura en una de las caras y la inscripción “20” en la otra.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de la hipertensión.
- Tratamiento de la insuficiencia cardíaca sintomática.
- Prevención de la insuficiencia cardíaca sintomática en pacientes con disfunción ventricular izquierda asintomática (fracción de eyección  $\leq 35\%$ ).

(Ver sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas)

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Los alimentos no afectan a la absorción de Dabonal.

La dosis debe ser individualizada según el perfil del paciente y la respuesta de la presión arterial (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

## Hipertensión

La dosificación inicial es de 5 hasta un máximo de 20 mg, dependiendo del grado de hipertensión y del estado del paciente (ver sección más adelante). Dabonal se administra una vez al día. En la hipertensión leve, la dosis inicial recomendada es de 5 a 10 mg. Los pacientes con un sistema renina-angiotensina-aldosterona muy activo (p. ej., hipertensión renovascular, sal y/o depleción de volumen, descompensación cardíaca, o hipertensión grave) pueden experimentar una caída excesiva de la presión arterial después de la dosis inicial. En estos pacientes se recomienda una dosis de inicio de 5 mg o menos y el inicio del tratamiento debe realizarse bajo supervisión médica.

Un tratamiento previo con dosis altas de diuréticos puede resultar en una depleción de volumen y un riesgo de hipotensión cuando se inicia el tratamiento con enalapril. En estos pacientes se recomienda una dosis de inicio de 5 mg o menos. Si es posible, se debe interrumpir el tratamiento con diuréticos durante 2-3 días antes de iniciar el tratamiento con Dabonal. Se debe vigilar la función renal y el potasio sérico.

La dosis habitual de mantenimiento es 20 mg al día. La dosis máxima de mantenimiento es 40 mg al día.

### Insuficiencia cardíaca/Disfunción ventricular izquierda asintomática.

En el tratamiento de la insuficiencia cardíaca sintomática, Dabonal se usa junto con diuréticos y, si es apropiado, con digitálicos o betabloqueantes. La dosis inicial de Dabonal en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática o disfunción ventricular izquierda asintomática es de 2.5 mg y se debe administrar bajo estrecha supervisión médica para determinar el efecto inicial sobre la presión arterial. Si no se produce hipotensión sintomática después del inicio del tratamiento de la insuficiencia cardíaca con Dabonal, o si aparece y se trata con éxito, debe aumentarse la dosis gradualmente hasta la dosis de mantenimiento habitual de 20 mg, administrada en una o dos tomas, según la tolerancia del paciente. Este ajuste de la dosis puede realizarse a lo largo de un periodo de 2 a 4 semanas. La dosis máxima es de 40 mg al día administrada en dos tomas.

### Sugerencias para el ajuste de la dosis de Dabonal en pacientes con insuficiencia cardíaca/disfunción ventricular izquierda asintomática

| Semana       | Dosis mg/día  |
|--------------|---|
| Semana 1     | Días 1 a 3: 2,5 mg/día* en dosis única<br>Días 4 a 7: 5 mg/día en dos tomas |
| Semana 2     | 10 mg/día en dosis única o en dos tomas                                     |
| Semana 3 y 4 | 20 mg/día en dosis única o en dos tomas                                     |

*\*Deben adoptarse precauciones especiales en los pacientes con insuficiencia renal o que estén tomando diuréticos (Ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).*

Se deben vigilar cuidadosamente la presión arterial y la función renal tanto antes como después de iniciar el tratamiento con Dabonal (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo), porque ha habido casos de hipotensión y (más raramente) de insuficiencia renal consiguiente. En pacientes tratados con diuréticos, si es posible, se debe disminuir la dosis de éstos antes de iniciar el tratamiento con Dabonal. La aparición de hipotensión al administrar la primera dosis de Dabonal no significa que la hipotensión vuelva a aparecer durante el tratamiento prolongado, y no impide el uso continuado del medicamento. También se debe vigilar el potasio sérico y la función renal.

### *Posología en la insuficiencia renal*

En general, deben prolongarse los intervalos entre las dosis de enalapril y/o reducirse la posología.

| Aclaramiento de creatinina (CrCl)<br>ml/min | Dosis inicial<br>mg/día         |
|---|---------------------------------|
| 30 < CrCl < 80 ml/min                       | 5 – 10 mg                       |
| 10 < CrCl ≤ 30 ml/min                       | 2,5 mg                          |
| CrCl ≤ 10 ml/min                            | 2,5 mg en los días de diálisis* |

\*Ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). Pacientes en hemodiálisis. El enalaprilato es dializable. Los días que no se haga diálisis se debe ajustar la dosificación a la respuesta de la presión arterial del paciente.

#### Uso en ancianos

La dosis debe adecuarse a la función renal del paciente anciano (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo, Deterioro de la función renal).

#### Uso pediátrico

Hay limitada experiencia en estudios clínicos sobre el uso de Dabonal en pacientes pediátricos hipertensos (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo, 5.1 Propiedades farmacodinámicas y 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

Para los pacientes que pueden tragar los comprimidos, la dosis debe ser individualizada según el perfil del paciente y la respuesta de la presión arterial. La dosis inicial recomendada es de 2,5 mg en pacientes de 20 a < 50 kg y de 5 mg en pacientes ≥ 50 kg. Dabonal se administra una vez al día. Se debe ajustar la dosis según las necesidades del paciente hasta un máximo de 20 mg a1 día en pacientes de 20 a < 50 kg y 40 mg en pacientes de ≥ 50 kg. (Ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

No se recomienda Dabonal en recién nacidos y pacientes pediátricos con filtración glomerular < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ya que no hay datos disponibles.

### 4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a enalapril, a cualquiera de los excipientes o a cualquier otro inhibidor de la ECA.
- Antecedentes de angioedema asociado con tratamiento previo con inhibidor de la ECA.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver sección 4.4 y 4.6.)

El uso concomitante de Dabonal 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

#### Hipotensión Sintomática:

Raramente se observa hipotensión ortostática en pacientes hipertensos no complicados. La hipotensión es más probable que ocurra si el paciente hipertenso que recibe Dabonal tiene disminuido el volumen circulante debido, por ejemplo, a tratamiento con diuréticos, restricción de la ingestión de sal, diálisis, diarrea o vómito (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos otras formas de interacción y 4.8 Reacciones adversas). En pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión sintomática. Ésta es más probable que ocurra en aquellos pacientes con grados más graves de insuficiencia cardíaca, como se refleja por el uso de dosis altas de diuréticos del asa, hiponatremia o insuficiencia renal funcional. Se debe vigilar cuidadosamente a estos pacientes tanto al iniciar el tratamiento como cada vez que se ajuste la dosificación de Dabonal y/o del diurético.

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

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

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

### Estenosis de la válvula aórtica o mitral/Miocardiopatía hipertrófica

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

### Insuficiencia renal

En caso de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min) es necesario ajustar la dosis inicial de enalapril en función del aclaramiento de creatinina del paciente (ver sección 4.2 Posología y forma de administración) y posteriormente en función de la respuesta del paciente al tratamiento. En estos pacientes, la práctica médica habitual incluye controles regulares del potasio y la creatinina.

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

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

### *Hipertensión renovascular*

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

### Trasplante de riñón

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

### Insuficiencia hepática

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

ictericia o elevaciones importantes de las enzimas hepáticas, se suspenderá la administración del inhibidor de la ECA y será sometido al seguimiento médico apropiado.

### Neutropenia/Agranulocitosis

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

### Hipersensibilidad/edema angioneurótico

Ha aparecido edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, incluyendo Dabonal. Esto puede suceder en cualquier momento durante el tratamiento. En estos casos, se debe suspender de inmediato la administración de Dabonal y se establecerá una vigilancia adecuada hasta asegurarse de la completa resolución de los síntomas antes de dar de alta al paciente.

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

Muy raramente, se han comunicado muertes debido a angioedema asociado con edema de laringe o edema en la lengua. Los pacientes con la lengua, glotis o laringe afectados son propensos a experimentar obstrucción de las vías respiratorias, especialmente aquellos con antecedentes de cirugía en las vías respiratorias.

Si afecta a la lengua, la glotis o la laringe puede provocar obstrucción respiratoria, por lo que se debe administrar rápidamente el tratamiento apropiado, que puede incluir una solución de adrenalina al 1: 1.000 (0.3 ml a 0.5 ml) por vía subcutánea y/o medidas para asegurar una vía aérea adecuada.

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

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

### Reacciones anafilactoides durante la desensibilización a himenópteros

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

### Reacciones anafilactoides en el curso de aféresis con LDL

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

### Pacientes en hemodiálisis

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

### **Hipoglucemia**

Los pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina, que empiezan a usar un inhibidor de la ECA, deben ser informados de que vigilen estrechamente la hipoglucemia, especialmente durante el primer mes de uso combinado. (Ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción, Antidiabéticos).

### **Tos**

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

### **Cirugía/anestesia**

En los pacientes sometidos a operaciones de cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que provocan hipotensión, enalapril bloquea la formación de angiotensina II inducida por la liberación compensadora de renina. En esos casos, si se produce hipotensión y se considera que es debida a ese mecanismo, se puede corregir aumentando el volumen plasmático.

### **Hiperpotasemia**

Se han observado elevaciones en el potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo enalapril. Los factores de riesgo de desarrollar hiperpotasemia incluyen a aquellos con insuficiencia renal, empeoramiento de la función renal, edad (> 70 años), diabetes mellitus, acontecimientos intercurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardiaca aguda, acidosis metabólica y el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio; o aquellos pacientes que tomen otros fármacos asociados con elevaciones del potasio sérico (p. ej. heparina). El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, o sustitutos de la sal que contengan potasio, especialmente en pacientes con la función renal alterada, puede producir un incremento significativo del potasio sérico. La hiperpotasemia puede causar arritmias graves, algunas mortales. Si el uso concomitante de enalapril y cualquiera de los fármacos mencionados anteriormente se considera necesario, éstos deben utilizarse con precaución y frecuente monitorización del potasio sérico.

(Ver sección 4.5).

### **Litio**

Normalmente no se recomienda la combinación de litio y enalapril (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

### **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.

### **Lactosa**

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.

### **Sodio**

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

### **Población pediátrica**

Hay limitada experiencia sobre la seguridad y eficacia en niños hipertensos > 6 años, pero no hay experiencia en otras indicaciones. Hay limitados datos disponibles sobre la farmacocinética en niños menores de 2 meses. (Ver sección también 4.2 Posología y forma de administración, 5.1 Propiedades farmacodinámicas y 5.2 Propiedades farmacocinéticas). No se recomienda Dabonal en niños en otra indicación distinta a la hipertensión.

No se recomienda Dabonal en recién nacidos y pacientes pediátricos con filtración glomerular < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ya que no hay datos disponibles. (Ver sección 4.2 Posología forma de administración).

### **Embarazo**

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

### **Diferencias étnicas**

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

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

### **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 pueden producir incrementos significativos del potasio sérico. Si está indicado el uso concomitante debido a una demostrada hipocalemia deben utilizarse con precaución y con frecuente monitorización del potasio sérico (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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

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

#### Otros fármacos antihipertensivos

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

#### Litio

Se han comunicado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos con inhibidores de la ECA puede producir un aumento adicional de las concentraciones de litio y potenciar el riesgo de toxicidad por litio. No se recomienda el uso de enalapril con litio, pero si la combinación se considera necesaria, se deberán vigilar cuidadosamente las concentraciones séricas de litio (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

#### Antidepresivos tricíclicos/ Antipsicóticos/ Anestésicos/Estupefacientes

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

#### Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2)

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo a los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (inhibidores de la COX-2), pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otros fármacos antihipertensivos. Por tanto, el efecto antihipertensivo de los antagonistas del receptor de la angiotensina II o de los inhibidores de la ECA puede verse disminuido por los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2.

La coadministración de AINEs (incluyendo los inhibidores de la COX-2) y los antagonistas del receptor de la angiotensina II o los inhibidores de la ECA tienen un efecto adicional sobre el incremento del potasio sérico y pueden provocar un deterioro de la función renal. Estos efectos generalmente son reversibles. Raramente puede producirse insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con función renal comprometida (como ancianos o pacientes que tienen depleción de volumen, incluyendo aquellos en tratamiento con diuréticos). Por tanto, la combinación debe administrarse con precaución en pacientes con la función renal comprometida. Se debe hidratar adecuadamente a los pacientes y se debe tener en consideración vigilar la función renal después de iniciar el tratamiento concomitante y después periódicamente.

#### Simpáticomiméticos



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

### Oro

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

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

### Antidiabéticos

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

(Ver sección 4.4).

### Alcohol

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

### Ácido acetilsalicílico, trombolíticos y betabloqueantes

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

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

### Embarazo

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

La evidencia epidemiológica en relación al riesgo de tetratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. A menos que el tratamiento continuado con inhibidores de la ECA se considere esencial, las pacientes que planeen un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo. Cuando se confirme el embarazo, el tratamiento con los inhibidores de la ECA debe interrumpirse inmediatamente y, si es apropiado, deberá iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición al tratamiento con inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestres del embarazo produce toxicidad para el feto humano (descenso de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad en recién nacidos (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia). Ver sección 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.

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

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

## Lactancia

Los limitados datos farmacocinéticos demuestran muy bajas concentraciones en la leche humana (ver sección 5.2). Aunque estas concentraciones parecen ser clínicamente irrelevantes, no se recomienda el uso de DABONAL en la lactancia de niños prematuros y en las primeras semanas después del parto, debido al hipotético riesgo de efectos cardiovasculares y renales y porque no hay suficiente experiencia clínica.

En caso de un lactante más mayor, puede considerarse el uso de DABONAL en una madre que está dando el pecho si este tratamiento es necesario para ella y debe observarse al niño por si aparece cualquier efecto adverso.

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

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

### **4.8. Reacciones adversas**

Las reacciones adversas comunicadas para enalapril incluyen:

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

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

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

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

#### Trastornos endocrinos:

Frecuencia no conocida: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).

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

Poco frecuentes: hipoglucemia (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo, hipoglucemia).

#### Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: depresión.

Poco frecuentes: confusión, nerviosismo, insomnio

Raras: alteraciones del sueño, problemas de sueño

#### Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: mareos

Frecuentes: cefalea, síncope y trastorno del gusto..

Poco frecuentes: somnolencia, parestesia, vértigo.

#### Trastornos oculares:

Muy frecuentes: visión borrosa.

#### Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: acúfenos

#### Trastornos cardíacos

Frecuentes: dolor torácico, trastornos del ritmo cardíaco, angina de pecho, taquicardia

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

#### Trastornos vasculares

Frecuentes: hipotensión (incluyendo hipotensión ortostática)

Poco frecuentes: rubefacción, hipotensión ortostática.

Raras: fenómeno de Raynaud.

#### Trastornos respiratorios. torácicos y mediastínicos:

Muy frecuentes: tos

Frecuentes: disnea

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

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

#### Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: náuseas

Frecuentes: diarrea, dolor abdominal, alteración del gusto

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

Raras: estomatitis/aftas, glositis.

Muy raras: angioedema intestinal

#### Trastornos hepatobiliares:

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

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

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

Poco frecuentes: diaforesis, prurito, urticaria, alopecia

Raras: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, necrólisis epidérmica tóxica, pénfigo, eritroderma.

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

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Poco frecuentes: calambres musculares

#### Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: disfunción renal, insuficiencia renal, proteinuria.

Raras: oliguria.

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

Poco frecuentes: impotencia

Raras: ginecomastia.

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

Muy frecuentes: astenia

Frecuentes: fatiga

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

#### Exploraciones complementarias:

Frecuentes: hiperpotasemia, aumentos en la creatinina sérica

Poco frecuentes: aumentos en la urea sanguínea, hiponatremia

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

\* Las tasas de incidencia en los ensayos clínicos fueron comparables entre los grupos de control activo y los grupos placebo.

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar las 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**

Hay limitados datos disponibles sobre la sobredosificación en humanos. La manifestación más notoria de sobredosificación que se ha observado hasta ahora ha sido hipotensión arterial intensa, a partir de unas seis horas después de la ingestión de los comprimidos, concomitante con el bloqueo del sistema renina-angiotensina, y estupor. Los síntomas asociados a la sobredosificación de inhibidores de la ECA pueden incluir shock circulatorio, trastornos electrolíticos, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareos, ansiedad y tos. Se han comunicado niveles séricos de enalaprilato 100 y 200 veces superiores a los observados normalmente después de dosis terapéuticas después de la ingestión de 300 y 440 mg de enalapril, respectivamente.

El tratamiento recomendado de la sobredosificación consiste en la administración por perfusión intravenosa de suero salino normal. Si se produce hipotensión, se colocará al paciente en posición de shock. También se considerará la posibilidad de una perfusión 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 Advertencias y precauciones especiales de empleo, Pacientes en hemodiálisis). 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.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, código ATC: C09A A02.

Dabonal (maleato de enalapril) es la sal maleato de enalapril, un derivado de dos aminoácidos, L- alanina y L-prolina. La enzima de conversión de angiotensina (ECA) es una peptidil dipeptidasa que cataliza la conversión de la angiotensina I a la sustancia hipertensora angiotensina II. Después de su absorción, enalapril se hidroliza a enalaprilato, que inhibe la ECA. La inhibición de la ECA produce un descenso de la angiotensina II en plasma que provoca un aumento de la actividad de la renina plasmática (al suprimir la retroinhibición de la liberación de renina), y una disminución de la secreción de aldosterona.

La ECA es idéntica a la cininasa II. Por tanto, Dabonal también puede bloquear la degradación de bradisinina, un potente péptido vasodepresor. Sin embargo, aún no se ha determinado la importancia de éste en los efectos terapéuticos de Dabonal.

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

La administración de Dabonal a pacientes hipertensos disminuye la presión arterial tanto en decúbito como de pie, sin aumentar significativamente la frecuencia cardíaca.

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

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

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

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

Cuando se administra junto con un diurético tiacídico, los efectos antihipertensivos de Dabonal son por lo menos aditivos. Dabonal puede reducir o evitar el desarrollo de la hipopotasemia inducida por tiazidas.

En pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con digital y diuréticos, el tratamiento con Dabonal oral e inyectado se asoció con disminuciones de la resistencia periférica y de la presión arterial. El gasto cardíaco aumentó, mientras que la frecuencia cardíaca (que suele estar elevada en pacientes con insuficiencia cardíaca) disminuyó. También descendió la presión capilar pulmonar en cuña. Mejoraron la tolerancia al esfuerzo y la intensidad de la insuficiencia cardíaca valorados según los criterios de la New York Heart Association. Todos esos efectos se mantuvieron durante el tratamiento prolongado.

En pacientes con insuficiencia cardíaca leve a moderada, enalapril retrasó la dilatación/hipertrofia e insuficiencia cardíaca progresivas, como se demuestra por la reducción de los volúmenes telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo y la mejora de la fracción de eyección.

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

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

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

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

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

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskiren 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.

### Eficacia clínica y seguridad

En un ensayo aleatorio, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo (estudio SOLVD de prevención) se analizó una población con disfunción ventricular izquierda asintomática (FEVI < 35%). Se asignó aleatoriamente a 4.228 pacientes a tratamiento con placebo (n=2.117) o con enalapril (n=2.111). En el grupo placebo, experimentaron insuficiencia cardíaca o murieron 818 pacientes (38,6%), frente a 630 en el grupo de enalapril (29,8%) (reducción del riesgo del 29%; (IC del 95%; 21-36%; p < 0,001). En el grupo placebo, murieron o fueron hospitalizados por insuficiencia cardíaca nueva o empeoramiento de la existente 518 pacientes (24,5%), frente a 434 del grupo de enalapril (20,6%) (reducción del riesgo del 20%; (IC del 95%; 9-30%; p 0,001).

En un ensayo aleatorio, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo ( ensayo SOLVD de tratamiento) se analizó una población con insuficiencia cardíaca congestiva sintomática debida a disfunción sistólica (fracción de eyección < 35 %). Se asignó aleatoriamente a 2.569 pacientes sometidos a tratamiento convencional para la insuficiencia cardíaca a tratamiento con placebo (n=1.284) o con enalapril (n = 1.285). Hubo 510 muertes en el grupo placebo (39,7%), frente a 452 en el grupo de enalapril (35,2%) (reducción del riesgo del 16%; IC del 95%, 5-26%; p = 0,0036). Hubo 461 muertes por causas cardiovasculares en el grupo placebo frente a 399 en el grupo enalapril (reducción del riesgo del 18%, IC del 95%, 6-28%, p < 0,002), debido principalmente a la reducción de las muertes por insuficiencia cardíaca progresiva (251 en el grupo placebo, frente a 209 en el grupo de enalapril, reducción del riesgo del 22%, (IC el 95%, 6-35%). Pocos pacientes murieron o fueron hospitalizados por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (736 en el grupo placebo y 613 en el grupo de enalapril; reducción del riesgo del 26% (IC del 95%, 18- 34%; p<0,0001). En todo el estudio SOLVD, en pacientes con disfunción ventricular izquierda, Dabonal redujo el riesgo de infarto de miocardio en un 23% (IC del 95 %, 11-34 %; p<0,001) y redujo el riesgo de hospitalización por angina de pecho inestable en un 20% (IC el 95 %, 9-29 %; p<0,001).

### Población pediátrica

La experiencia sobre el uso en pacientes pediátricos hipertensos de más de 6 años de edad es limitada. En un estudio clínico en el que participaron 110 pacientes pediátricos hipertensos de 6 a 16 años de edad con un peso corporal  $\geq 20$  kg y filtración glomerular  $> 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, los pacientes que pesaban < 50 kg recibieron 0,625, 2,5 ó 20 mg de enalapril al día, y los que pesaban  $\geq 50$  kg recibieron 1,25, 5 ó 40 mg de enalapril al día. La administración de enalapril una vez al día redujo la presión arterial mínima de forma dependiente de la dosis. La eficacia antihipertensiva de enalapril, dependiente de la dosis, fue uniforme en todos los subgrupos (edad, estadio de Tanner, sexo, raza). Sin embargo, las dosis más bajas estudiadas, de 0,625 mg y 1,25 mg, que corresponden a un promedio de 0,02 mg/kg una vez al día, no tuvieron aparentemente una eficacia antihipertensiva uniforme. La dosis máxima estudiada fue de 0,58 mg/kg (hasta 40 mg) una vez al día. El perfil de acontecimientos adversos en pacientes pediátricos no difiere del observado en pacientes adultos.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

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

Tras la absorción, el enalapril oral se hidroliza rápida y extensamente en enalaprilato, un potente inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina. El enalaprilato alcanza concentraciones máximas en el suero 4 horas después de una dosis oral de enalapril. La semivida eficaz para la acumulación de enalaprilato



después de varias dosis de enalapril oral es de 11 horas. En sujetos con función renal normal, las concentraciones séricas de enalaprilato alcanzaron su estado de equilibrio después de 4 días de tratamiento.

### Distribución

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

### Metabolismo o Biotransformación

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

### Eliminación

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

La eliminación de enalapril y enalaprilato en pacientes con insuficiencia renal está aumentada. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina 40 - 60 ml/min), el ABC de enalaprilato en el estado de equilibrio fue aproximadamente 2 veces superior al de de pacientes con función renal normal después de la administración de 5 mg una vez al día. En la insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $\leq$  30 ml/min), el ABC aumentó aproximadamente ente 8 veces. La semivida eficaz de enalaprilato después de múltiples dosis de maleato de enalapril se prolonga en esta etapa de la insuficiencia renal y el tiempo hasta el estado de equilibrio se retrasa. (Ver sección 4.2 Posología y forma de administración). Enalaprilato puede eliminarse de la circulación general por hemodiálisis. El aclaramiento en diálisis es de 62 ml/min.

### Niños y adolescentes

Se realizó un estudio farmacocinético con dosis múltiples en 40 pacientes pediátricos hipertensos varones y hembras con edades comprendidas entre los 2 meses y  $\leq$  16 años después de la administración oral de 0,07 a 0,14 mg/kg de maleato de enalapril. No hubo diferencias importantes en la farmacocinética de enalaprilato en niños comparado con datos históricos en adultos. Los datos indican un aumento del ABC (normalizada a la dosis por peso corporal) al aumentar la edad; sin embargo, no se observó un aumento del ABC cuando los datos se normalizaron en función del área de la superficie corporal. En el estado de equilibrio, la semivida media eficaz de acumulación de enalaprilato fue de 14 horas.

### Lactancia

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

Una mujer que hubiera estado tomando 10 mg de enalapril oral al día durante 11 meses tendría concentraciones máximas de enalapril en leche de 2  $\mu$ g/l 4 horas después de una dosis y concentraciones máximas de enalaprilato de 0,75  $\mu$ g/l unas 9 horas después de la dosis. La cantidad total de enalapril y enalaprilato determinadas en leche durante el periodo de 24 horas fue de 1,44  $\mu$ g/l y 0,63  $\mu$ g/l de leche, respectivamente.

Los niveles de enalaprilato en leche fueron indetectables ( $<0.2$   $\mu$ g/l) 4 horas después de una dosis única de 5 mg de enalapril en una madre y 10 mg en 2 madres; no se determinaron los niveles de enalapril.

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

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

Dabonal 5 mg comprimidos:

Hidrogenocarbonato de sodio (E500), lactosa monohidrato, almidón de maíz y estearato de magnesio (E470b).

Dabonal 20 mg comprimidos:

Hidrogenocarbonato de sodio (E500), lactosa monohidrato, almidón de maíz, óxido férrico rojo (E172) y estearato de magnesio (E470b).

### **6.2. Incompatibilidades**

No se han descrito.

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

2 años.

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

Dabonal 5 mg comprimidos y Dabonal 20 mg comprimidos no requieren condiciones especiales de conservación.

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

Dabonal 5 mg comprimidos, se presenta en envases conteniendo 10 y 60 comprimidos ranurados, en blísters de Aluminio/Aluminio.

Dabonal 5 mg comprimidos se presenta en envase clínico con 500 comprimidos.

Dabonal 20 mg comprimidos, se presenta en envases conteniendo 28 comprimidos ranurados, en blísters de Aluminio/Aluminio. Envase clínico con 500 comprimidos.

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

Ninguna especial.

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

Dari Pharma, S.L.U.

Gran Via Carles III, 98, piso 10

08028 Barcelona – España

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

Dabonal 5 mg comprimidos: 57.787

Dabonal 20 mg comprimidos: 57.788

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

Marzo 1988

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

03/2021

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