

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Enalapril Mylan 5 mg comprimidos EFG  
Enalapril Mylan 20 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Enalapril Mylan 5 mg comprimidos:  
Cada comprimido contiene 5 mg de enalapril maleato.  
Excipientes con efecto conocido: cada comprimido contiene 146,30 mg de lactosa monohidrato.

Enalapril Mylan 20 mg comprimidos:  
Cada comprimido contiene 20 mg de enalapril maleato.  
Excipientes con efecto conocido: cada comprimido contiene 128,99 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

Dosis	Apariencia
5 mg	Comprimidos de color blanco, con forma de triángulo arqueado y biconvexos, con la inscripción en relieve “5” y “G” en un lado y una ranura en la otra, de aproximadamente 9 mm de longitud, 9 mm de ancho y 4 mm de grosor.
20 mg	Comprimidos de color melocotón, con forma de triángulo arqueado y biconvexos, con la inscripción en relieve “20” y “G” en una cara y una ranura en la otra, de aproximadamente 9 mm de longitud, 9 mm de ancho y 4 mm de grosor.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

### 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).

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

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

##### *Hipertensión*

La dosificación inicial es de 5 hasta un máximo de 20 mg, dependiendo del grado de hipertensión y del estado del paciente (véase más adelante). Enalapril 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 enalapril maleato. 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, enalapril se usa junto con diuréticos y, si es apropiado, con digitálicos o betabloqueantes. La dosis inicial de enalapril 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 enalapril, 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 enalapril en pacientes con insuficiencia cardíaca/disfunción ventricular izquierda asintomática**

Semana	Dosis mg/día
Semana 1	<b>Días 1 a 3:</b> 2,5 mg/día* en dosis única <b>Días 4 a 7:</b> 5 mg/día en dos tomas
Semana 2	10 mg/día en dosis única o en dos tomas
Semanas 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).

Se deben vigilar cuidadosamente la presión arterial y la función renal tanto antes como después de iniciar el tratamiento con enalapril (ver sección 4.4), 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 estos antes de iniciar el tratamiento con enalapril. La aparición de hipotensión al administrar la primera dosis de enalapril 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) ml/min	Dosis inicial 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. El enalaprilato (metabolito activo) es dializable. Los días que no se haga diálisis se debe ajustar la dosificación a la respuesta de la presión arterial del paciente.

#### *Pacientes de edad avanzada*

La dosis debe adecuarse a la función renal del paciente de edad avanzada (ver sección 4.4).

#### *Población pediátrica*

Hay limitada experiencia en estudios clínicos sobre el uso de enalapril en pacientes pediátricos hipertensos (ver secciones 4.4, 5.1 y 5.2).

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  $\geq 50$  kg. Enalapril se administra una vez al día. Se debe ajustar la dosis según las necesidades del paciente hasta un máximo de 20 mg al día en pacientes de 20 a <50 kg y 40 mg en pacientes de  $\geq 50$  kg (ver sección 4.4).

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

#### Forma de administración

Vía oral.

Los alimentos no afectan a la absorción de enalapril.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 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 trimestre del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- El uso concomitante de enalapril 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).

El uso concomitante con sacubitril / valsartán. No administrar enalapril dentro de las 36 horas siguientes a la última dosis de sacubitril / valsartán (ver secciones 4.4 y 4.5).

### **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 enalapril tiene disminuido el volumen circulante debido, por ejemplo, a tratamiento con diuréticos, restricción de la ingestión de sal, diálisis, diarrea o vómito (ver secciones 4.5 y 4.8). En pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión sintomática.

Esta 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 enalapril 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 hipotensora 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, enalapril 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 enalapril.

#### *Estenosis de la válvula aórtica o mitral/Miocardopatía 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) 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 *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 enalapril en pacientes con un trasplante reciente de riñón. Por tanto, no se recomienda el tratamiento con enalapril.

#### *Insuficiencia hepática*

En casos raros, los Inhibidores de la ECA se han asociado a un síndrome que comienza con ictericia colestásica 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/angioedema*

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

Se debe observar incluso a los pacientes a los que la hinchazón se ha limitado a la lengua, sin distrés respiratorio, ya que el tratamiento con antihistamínicos y corticoesteroides puede no ser suficiente.

En muy raras ocasiones, se han notificado incidentes mortales debido a un angioedema asociado a un edema laríngeo o edema de lengua. Los pacientes con afectación de la lengua, glotis o laringe son proclives a sufrir obstrucción de las vías respiratorias, especialmente aquellos con antecedentes de cirugía de las vías respiratorias. Cuando hay afectación de la lengua, la glotis o la laringe puede provocar obstrucción de las vías respiratorias, debe administrarse inmediatamente el tratamiento adecuado, que puede incluir solución de epinefrina subcutánea 1:1000 (0,3 ml a 0,5 ml) y/o medidas para asegurar una vía aérea.

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

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

El tratamiento concomitante de inhibidores de la ECA con sacubitril/valsartan está contraindicada debido a un mayor riesgo de angioedema. No se debe iniciar el tratamiento con sacubitril/valsartán hasta 36 horas después de tomar la última dosis del tratamiento con enalapril. No se debe iniciar el tratamiento con enalapril hasta 36 horas después de tomar la última dosis de sacubitril/valsartan (ver secciones 4.3 y 4.5).

El tratamiento concomitante de inhibidores de la ECA con racecadotril, inhibidores mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina pueden tener un mayor riesgo de angioedema (por ejemplo, hinchazón de las vías aéreas o la lengua, con o sin deterioro respiratorio) (ver sección 4.5). Se debe tener precaución al iniciar racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina en un paciente que ya esté tomando un inhibidor de la ECA.

#### *Reacciones anafilactoides durante la desensibilización a himenópteros*

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

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

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

#### *Pacientes en hemodiálisis*

Se han comunicado reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alto flujo (p. ej., AN 69®) 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).

#### *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.

#### *Serum potásico*

Los inhibidores de la ECA pueden causar hiperpotasemia debido a que inhiben la liberación de la aldosterona. El efecto no es significativo en pacientes con la función renal normal. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal y/o en pacientes que toman suplementos de potasio (incluidos los sustitutos de la sal), diuréticos ahorradores de potasio, trimetoprima o cotrimoxazol, conocido como trimetoprima/sulfametoxazol y especialmente con antagonistas de la aldosterona o bloqueantes del receptor de la angiotensina, pueden causar hiperpotasemia. Los diuréticos ahorradores de potasio y los bloqueantes del receptor de angiotensina deben ser usados con precaución en pacientes que reciben inhibidores de la ECA, y debe controlarse la función renal y el serum potásico (ver sección 4.5).

#### *Litio*

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

#### *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, esta solo 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.

#### *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 mayores de 2 meses (ver secciones 4.2, 5.1 y 5.2).

No se recomienda enalapril en niños en otra indicación distinta a la hipertensión.

No se recomienda enalapril 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).

#### *Embarazo y lactancia*

No se debe iniciar ningún tratamiento con IECA durante el embarazo. Excepto que se considere esencial continuar el tratamiento con los IECA, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso en el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los IECA, y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

No se recomienda el uso de enalapril durante la lactancia (ver secciones 4.6 y 5.2).

#### *Diferencias étnicas*

Como sucede con otros Inhibidores de la ECA, 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.

#### Lactosa y sodio

Enalapril Mylan contiene menos de 150 mg de lactosa por comprimido. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

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

#### *Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema*

El uso concomitante de inhibidores de ECA con sacubitril/valsartan está contraindicado, ya que, aumenta el riesgo de angioedema (ver sección 4.3 y 4.4.).

El uso concomitante de inhibidores de ECA con racecadotril, inhibidores mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina pueden tener un mayor riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

#### *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, suplementos de potasio o sustitutos de sal que contengan potasio*

Aunque el potasio sérico generalmente permanece dentro de los límites normales, puede ocurrir hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con enalapril. Los diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio pueden producir incrementos significativos del potasio sérico. También se debe tener cuidado cuando enalapril se coadministra con otros agentes que aumentan el potasio sérico, como trimetoprima y cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), ya que, tanto trimetoprima como amilorida actúan como diuréticos ahorradores de potasio. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de enalapril con los medicamentos mencionados anteriormente. Si la combinación esta indicada, deben utilizarse con precaución y con frecuente monitorización del potasio sérico .

### *Ciclosporina*

*Puede producirse hiperpotasemia durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA con ciclosporina. Se recomienda monitorizar el potasio sérico.*

### *Heparina*

*La hipercalemia puede ocurrir durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA con heparina. Se recomienda monitorizar el potasio sérico.*

### *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). 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).

### *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).

### *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 administración crónica de AINEs puede reducir el efecto antihipertensivo de un inhibidor de la ECA.

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 personas de edad avanzada o pacientes que han reducido su volumen, incluidos aquellos que están en tratamiento con diuréticos). Por tanto, la combinación debe administrarse con precaución en pacientes con la función renal comprometida. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse la monitorización de la función renal al inicio de la terapia concomitante, y posteriormente de manera periódica.

### *Oro*



Se han notificado, en raras ocasiones, reacciones nitritoides (los síntomas incluyen enrojecimiento facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes que están en tratamiento con oro inyectable (aurotiomalato de sodio) y terapia concomitante con Inhibidores de la ECA incluyendo enalapril.

#### *Cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol)*

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

#### *Simpaticomiméticos*

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

#### *Antidiabéticos*

Estudios epidemiológicos han sugerido que la administración concomitante de Inhibidores de la ECA y medicamentos antidiabéticos (insulinas, hipoglucemiantes orales) puede causar un efecto mayor del descenso de la glucosa en sangre, con riesgo de hipoglucemia. Este fenómeno es más probable que ocurra durante las primeras semanas de tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.4 y 4.8).

#### *Alcohol*

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

#### *Ácido acetilsalicílico, trombolíticos y betabloqueantes*

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

#### *Población pediátrica*

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

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

### Embarazo

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

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a los 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 planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso en 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 sección 5.3).

Se ha producido oligohidramnios materno, probablemente ocasionando un descenso en la función renal fetal, y puede provocar contracturas en las extremidades, deformaciones craneofaciales y desarrollo pulmonar hipoplásico.

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 lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con IECA deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

### Lactancia

Datos farmacocinéticos limitados muestran concentraciones muy bajas en leche materna (ver sección 5.2). Aunque estas concentraciones parecen ser clínicamente irrelevantes, no se recomienda el uso de enalapril maleato durante la lactancia materna de recién nacidos prematuros ni durante las primeras semanas después del parto, por el hipotético riesgo de sufrir efectos cardiovasculares y renales y porque no hay suficiente experiencia clínica. En el caso de un niño de más edad, el uso de enalapril maleato en la lactancia materna puede considerarse si este tratamiento se considera necesario para la madre y se vigila que no se producen efectos adversos en el niño.

### **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 notificadas para enalapril son las siguientes:

*Muy frecuentes: ( $\geq 1/10$ )*

*Frecuentes: ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )*

*Poco frecuentes: ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )*

*Raras: ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )*

*Muy raras ( $< 1/10.000$ )*

*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:

No conocida: Síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIADH).

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

Poco frecuentes: Hipoglucemia (ver sección 4.4).

#### Trastornos psiquiátricos:

Frecuentes: Depresión.

Poco frecuentes: Confusión, insomnio, nerviosismo.

Raras: Alteraciones del sueño, problemas de sueño.

#### Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: Mareos.

Frecuentes: Cefalea, síncope, alteraciones del gusto.

Poco frecuentes: Somnolencia, parestesia, vértigo.

#### Trastornos oculares:

Muy frecuentes: Visión borrosa.

#### Trastornos de 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).

\* En los ensayos clínicos, las tasas de incidencia fueron comparables a las de los grupos placebo y de control activo.

#### Trastornos vasculares:

Frecuentes: Hipotensión (incluyendo hipotensión ortostática).

Poco frecuentes: Rubefacción, hipotensión ortostática.

Raras: Síndrome 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.

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

Raras: Estomatitis/aftas, glositis.

Muy raras: Angioedema intestinal.

#### Trastornos hepato biliares:

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 notificado 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, eritrodermia.

No conocida: Se ha notificado 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 conjuntivo

Poco frecuentes: Calambres musculares.

#### Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: Disfunción renal, insuficiencia renal, proteinuria.

Raras: Oliguria.

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

Poco frecuentes: Impotencia.

Raras: Ginecomastia.

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

Muy frecuentes: Astenia.  
Frecuentes: Fatiga.  
Poco frecuentes: 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.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

### **4.9. Sobredosis**

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 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). 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 ECA, código ATC: C09A A02

#### Mecanismo de acción

Enalapril, en su sal de maleato, 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, enalapril también puede bloquear la degradación de bradicinina, un potente péptido vasodestructor. Sin embargo, aún no se ha determinado la importancia de este en los efectos terapéuticos de enalapril.

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

#### Efectos farmacodinámicos

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

La hipotensión postural sintomática es poco frecuente. En algunos pacientes, la reducción óptima de la presión arterial puede requerir varias semanas de tratamiento. La interrupción brusca del tratamiento con enalapril 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 enalapril, aumentó el flujo sanguíneo renal; el índice de filtración glomerular no cambió. No hubo indicios de retención de sodio o de agua. Sin embargo, generalmente los índices aumentaron en 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 tiazídico, los efectos antihipertensivos de enalapril son por lo menos aditivos. Enalapril 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 enalapril por vía oral o parenteral 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.

#### 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 cardiaca congestiva sintomática debida a disfunción sistólica (fracción de eyección <35%). Se asignó aleatoriamente a 2.569 pacientes sometidos a tratamiento convencional para la insuficiencia cardiaca 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 cardiaca progresiva (251 en el grupo placebo, frente a 209 en el grupo de enalapril, reducción del riesgo del 22%, IC del 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, enalapril 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 del 95%, 9-29%; p<0,001).

#### 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.

#### Estudio ALTITUDE

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.

#### 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 o 20 mg de enalapril al día, y los que pesaban  $\geq 50$  kg recibieron 1,25, 5 o 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 enalapril.

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

### Distribución

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

### 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%).

### Insuficiencia renal

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

### Población pediátrica

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 diaria 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 sola dosis oral de 20 mg administrados a 5 mujeres, después del parto, el nivel pico promedio en leche de enalapril fue de 1,7 µg/l (rango de 0,54 a 5,9 µg/l) entre las 4 y las 6 horas después de la dosis. El nivel pico promedio de enalaprilato fue de 1,7 µg/l (rango de 1,2 a 2,3 µg/l); los picos ocurrieron a distintos tiempos durante un período de 24 horas. Usando los datos de niveles pico en leche, el máximo estimado en un niño en periodo de lactancia exclusivamente sería del 0,16% de la dosis materna ajustada por peso.

Una mujer que había estado tomando una dosis oral de 10 mg de enalapril diarios durante 11 meses tuvo un nivel pico de enalapril en leche de 2 µg/l a las 4 horas después de una dosis y un nivel pico de enalaprilato de 0,75 µg/l a las 9 horas después de la dosis. La cantidad total de enalapril y de enalaprilato medidos en leche durante el período de 24 horas fue de 1,44 µg/l y 0,63 µg/l en leche, respectivamente.

Los niveles en leche de enalaprilato fueron indetectables (<0,2 µg/l) 4 horas después de una dosis única de 5 mg de enalapril en una mujer en periodo de lactancia y de 10 mg de enalapril en otras 2 mujeres en periodo de lactancia; no se determinaron niveles de enalapril en leche materna.

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

Los datos preclínicos no revelan un riesgo especial para los humanos basándose en 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 ECA, 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**

#### Enalapril Mylan 5 mg

Hidrógeno carbonato de sodio (E-500)  
Almidón de maíz pregelatinizado  
Almidón de maíz  
Lactosa monohidrato  
Estearato de magnesio (E-572)

#### Enalapril Mylan 20 mg

Hidrógeno carbonato de sodio (E-500)  
Almidón de maíz pregelatinizado  
Almidón de maíz  
Lactosa monohidrato  
Estearato de magnesio (E-572)  
Óxido de hierro marrón (E-172)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

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

2 años.



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

No conservar a temperatura superior a 25°C.  
Conservar en el envase original.  
Mantener el envase perfectamente cerrado.

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

Frascos de polietileno de alta densidad con desecante y tapón de polipropileno con precinto de seguridad.  
Formatos: 10, 11, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 250 y 500 comprimidos.

Blísteres de Al/Al, envasados en estuches de cartón.

Formatos: 10, 11, 14, 20, 28, 30, 49, (blíster 49 x 1), 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 250 y 500 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Ninguna especial.

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

Mylan Pharmaceuticals, S.L.  
C/ Plom, 2-4, 5ª planta  
08038 - Barcelona  
España

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

Enalapril Mylan 5 mg comprimidos EFG: 63167  
Enalapril Mylan 20 mg comprimidos EFG: 63166

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

Fecha de la primera autorización: 08/junio/2000  
Fecha de la última renovación: 04/junio/2008

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

09/2019