FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Enalapril Davur 2,5 mg comprimidos.
Enalapril Davur 5 mg comprimidos EFG.
Enalapril Davur 10 mg comprimidos.
Enalapril Davur 20 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Enalapril Davur 2,5 mg comprimidos
Cada comprimido contiene 2,5 mg de enalapril maleato.
Excipiente con efecto conocido: cada comprimido contiene 78,65 mg de lactosa monohidrato.

Enalapril Davur 5 mg comprimidos EFG
Cada comprimido contiene 5 mg de enalapril maleato.
Excipiente con efecto conocido: cada comprimido contiene 157,30 mg de lactosa monohidrato.

Enalapril Davur 10 mg comprimidos:
Cada comprimido contiene 10 mg de enalapril maleato.
Excipiente con efecto conocido: cada comprimido contiene 84,325 mg de lactosa monohidrato.

Enalapril Davur 20 mg comprimidos EFG
Cada comprimido contiene 20 mg de enalapril maleato.
Excipiente con efecto conocido: cada comprimido contiene 168,65 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Enalapril Davur 2,5 mg comprimidos: son comprimidos circulares, planos, de color blanco.

Enalapril Davur 5 mg comprimidos EFG: son comprimidos circulares, planos y ranurados*, de color blanco.

Enalapril Davur 10 mg comprimidos: son comprimidos circulares, planos y ranurados*, de color melocotón.

Enalapril Davur 20 mg comprimidos EFG: son comprimidos circulares, planos y ranurados*, de color naranja claro.

* 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Prevención de la insuficiencia cardíaca sintomática en pacientes con disfunción ventricular izquierda asintomática (fracción de eyección ≤ 35%).

(Ver sección 5.1)

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Los alimentos no afectan la absorción de Enalapril Davur

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

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

Hipertensión
La dosificación inicial es de 5 mg hasta un máximo de 20 mg, dependiendo del grado de hipertensión y del estado del paciente (ver más adelante). Enalapril Davur 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 del 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 Davur. Se debe vigilar la función renal y el potasio sérico.

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

Insuficiencia cardíaca/Disfunción ventricular izquierda asintomática
En el tratamiento de la insuficiencia cardíaca sintomática, Enalapril Davur se usa junto con diuréticos y, si es apropiado, con digitálicos o betabloqueantes. La dosis inicial de Enalapril Davur en pacientes 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 Davur, 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.

Tabla 1: Sugerencias para el ajuste de la dosis de Enalapril Davur 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 **Días 4 a 7**: 5 mg/día en dos tomas
Semana 2	10 mg/día en dosis única o en dos tomas

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 Davur (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 Davur. La aparición de hipotensión al administrar la primera dosis de Enalapril Davur 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 insuficiencia renal
En general deben prolongarse los intervalos entre las dosis de enalapril y/o reducirse la posología.

Tabla 2: Posología en la insuficiencia renal

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 es dializable. Los días que no se haga diálisis se debe ajustar la dosificación a la respuesta de la presión arterial de la presión arterial del paciente

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

Uso pediátrico
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 de ≥50 kg. Enalapril Davur 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 kg a <50 kg y 40 mg en pacientes de ≥ 50 kg. (Ver sección 4.4).

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

Forma de administración
Vía oral

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a cualquier otro inhibidor de la ECA o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Antecedentes de angioedema asociado con tratamiento previo con inhibidor de la ECA
- Angioedema hereditario o idiopático
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- El uso concomitante de Enalapril Davur con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (ver secciones 4.5 y 5.1).
- Uso concomitante de sacubitril/valsartán. El tratamiento con enalapril no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán (ver las 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 sintomática es más probable que ocurra si el paciente hipertenso que recibe Enalapril Davur tiene disminuido el volumen circulante debido, por ejemplo, a tratamiento con diuréticos, restricción de la ingesta 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 ajusta la dosificación de Enalapril Davur y/o el 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, Enalapril Davur 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 Davur.

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 cardiógeno 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 funcionante reciben tratamiento con inhibidores de la ECA, aumenta el riesgo de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 Davur en pacientes con un trasplante reciente de riñón. Por tanto, no se recomienda el tratamiento con Enalapril Davur.

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 desarrollan 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 Enalapril Davur. Esto puede suceder en cualquier momento durante el tratamiento. En estos casos, se debe suspender de inmediato la administración de Enalapril Davur 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 se limita sólo a la lengua, sin disnea, los pacientes pueden necesitar una observación prolongada ya que el tratamiento con antihistamínicos y corticosteroides puede no ser suficiente.

Muy raramente, se han comunicado muertes debido a angioedema asociado con edema de laringe o edema de 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 llegar a provocar la 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 a 0,5 ml) por vía subcutánea y/o medidas para asegurar una vía aérea adecuada.

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

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 4.3).
El uso concomitante de inhibidores de la ECA con sacubitril/valsartán está contraindicado debido al riesgo elevado de sufrir angioedema. El tratamiento con sacubitril/valsartán no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de enalapril. El tratamiento con enalapril no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril / valsartán (ver secciones 4.3 y 4.5).

El uso concomitante de IECA con racecadotrilo, inhibidores de mTOR (p.ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (p.ej., hinchazón de las vías respiratorias o la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria) (ver sección 4.5). Se debe tener precaución al

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

iniciar el tratamiento con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina en un paciente que ya esté tomando un IECA.

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 un 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 y 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 estos casos, si se produce hipotensión y se considera que es debida a ese mecanismo, se puede corregir aumentando el volumen plasmático.

Hiperpotasemia
Los inhibidores de la ECA pueden causar hiperpotasemia porque inhiben la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser significativo en pacientes con 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 también como trimetoprima/sulfametoxazol) y en especial antagonistas de la aldosterona o bloqueadores del receptor de la angiotensina, se puede dar hiperpotasemia. Los diuréticos ahorradores de potasio y los bloqueadores de los receptores de angiotensina se deben usar con precaución en pacientes que reciben IECA, y se debe controlar la función renal y el potasio en sangre (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 recetores 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

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 Davur en niños en otra indicación distinta de la hipertensión.

No se recomienda enalapril en recién nacidos y pacientes pediátricos con filtración glomerular < 30 ml/min/1,73 m^2, ya que no hay datos disponibles (ver sección 4.2).

Embarazo
Durante el embarazo, no debe iniciarse el tratamiento con inhibidores de la ECA 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 (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.

Enalapril Davur contiene lactosa y sodio
Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

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, antagonista 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 u otros medicamentos que puedan aumentar el potasio en sangre
Aunque el potasio en sangre, en general permanece dentro de los límites normales, se puede producir hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con enalapril. Los diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de sal que contienen potasio pueden dar lugar a aumentos significativos en el potasio en sangre. Además, se debe tener cuidado cuando enalapril se administra de forma conjunta con otros medicamentos que aumentan el

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

potasio en sangre, como trimetoprima y cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), ya que se sabe que trimetoprima actúa como diurético ahorrador de potasio como amilorida. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de enalapril con los medicamentos mencionados anteriormente. Si el uso concomitante estuviese indicado, se utilizarán con precaución y con un control frecuente del potasio en sangre.

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 cicloosigenasa-2(COX-2)

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) incluyendo 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 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 pueden 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.

Oro
Raramente se han comunicado reacciones nitritoides (los síntomas incluyen rubor facial, nauseas, 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema

El uso concomitante de IECA con sacubitril/valsartán está contraindicado, ya que aumenta el riesgo de angioedema (ver las secciones 4.3 y 4.4).

El uso concomitante de IECA con racecadotrilo, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

Ciclosporina
Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de IECA con ciclosporina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

Heparina
Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de IECA con heparina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

Población pediátrica
Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Inhibidores de la ECA

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

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

Se sabe que la exposición al tratamiento con inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre 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).
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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 farmacocinéticas 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 Enalapril Davur durante la lactancia de niños prematuros y durante 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 Enalapril Davur 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 (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 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)

Trastornos psiquiátricos
Frecuentes: depresión
Poco frecuentes: confusión, insomnio, nerviosismo
Raras: alteraciones del sueño, problemas del sueño

Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuentes: mareos.
Frecuentes: cefalea, síncope, trastorno del gusto
Poco frecuentes: somnolencia, parestesia, vértigo

Trastornos oculares
Muy frecuentes: visión borrosa

Trastornos del oído y del laberinto
Poco frecuentes: acúfenos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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: *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
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 colestásica, hepatitis incluyendo necrosis, colestasis (incluyendo ictericia)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Frecuentes: erupción, 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
Frecuencia no conocida: se ha observado un complejo sintomático que puede incluir alguna de las siguientes reacciones: fiebre, serositis, vasculitis, mialgia/miositis, artralgia/artritis, prueba de anticuerpos nucleares 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 de los lugares de administración
Muy frecuentes: astenia
Frecuentes: fatiga
Poco frecuentes: malestar general, fiebre

Exploraciones complementarias

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Frecuentes: hiperpotasemia, aumentos de la creatinina sérica.
Poco frecuentes: aumentos de la urea sanguínea, hiponatremia.
Raras: aumento 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 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). 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

Enalapril Davur (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 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 Davur también puede bloquear la degradación de bradicinina, un potente péptido vasodepresor. Sin embargo, aún no se ha determinado la importancia de éste en los efectos terapéuticos de Enalapril Davur.

Mecanismo de acción

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Efectos farmacodinámicos
La administración de Enalapril Davur 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 Davur 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 un aumento del gasto cardíaco y poco o ningún cambio en la frecuencia cardíaca. Tras la administración de Enalapril Davur, aumentó el flujo sanguíneo renal; el índice de filtración glomerular no cambió. No hubo indicios de retención de sodio o 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 Davur son por lo menos aditivos. Enalapril Davur 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 Davur oral se asoció con disminuciones de la resistencia periférica y de la presión arterial. El gasto cardíaco aumentó, mientras que la frecuencia (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 estos efectos se mantuvieron durante el tratamiento prolongado.

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

<u>Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)</u>
Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan alone and in combinación with Ramipril Global Endopoint Trial) y VA NEPHRON –D (THE Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ha 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, mientas que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.
En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.
ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskirén a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

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 asintómatica (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 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 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 (estudio 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 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 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 enalapril; reducción del riesgo 26 %, IC del 95 %, 18-34 %; p<0,0001). En todo el estudio SOLVD, en pacientes con disfunción ventricular izquierda, Enalapril Davur 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 de 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 de 6 a 16 años de edad con un peso corporal ≥ 20 kg y filtración glomerular > 30 ml/min/1,73 m^2, los pacientes que pesaban < 50 kg recibieron 0,625, 2,5 ó 20 mg de enalapril al día, y los que pesaban ≥ 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 antihipertensivas de enalapril dependiente de la dosis, fue uniforme en todos los subgrupos (edad, estadio de Tañer, 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 Davur.

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 es 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 ≤ 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 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.

Niños y adolescentes
Se realizó un estudio farmacocinético con dosis múltiple en 40 pacientes pediátricos hipertensos varones y hembras con edades comprendidas entre los 2 meses y ≤ 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 el 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 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 cinco mujeres después del parto, la concentración máxima media de enalapril en la leche fue de 1,7 µg/l (intervalo de 0,54 a 5,9 µg/l) a las 4-6 horas después de la dosis. La concentración máxima media de enalaprilato fue de 1,7 µg/l (intervalo de 1,2 a 2,3 µg/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 µg/l 4 horas después de una dosis y concentraciones máximas de enalaprilato de 0,75 µg/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 µg/l y 0,63 µg/l de leche, respectivamente. Los niveles de enalaprilato en leche

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

fueron indetectables (<0,2 µg/l) 4 horas después de una dosis única de 5 mg de enalapril en una madre y 10 mg en dos madres; no se determinaron los niveles de enalapril.

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 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

Enalapril Davur 2,5 mg comprimidos: Croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, almidón de maíz pregelatinizado, estearato de magnesio, bicarbonato sódico y almidón de maíz.

Enalapril Davur 5 mg comprimidos: Croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, almidón de maíz pregelatinizado, estearato de magnesio, bicarbonato sódico y almidón de maíz.

Enalapril Davur 10 mg comprimidos: Croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, almidón de maíz pregelatinizado, estearato de magnesio, bicarbonato sódico, óxido de hierro rojo (E-172), óxido de hierro amarillo (E-172) y almidón de maíz.

Enalapril Davur 20 mg comprimidos: Croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, almidón de maíz pregelatinizado, estearato de magnesio, bicarbonato sódico, óxido de hierro rojo (E-172), óxido de hierro amarillo (E-172) y almidón de maíz.

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30ºC. Conservar en el envase original

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Enalapril Davur 2,5 mg comprimidos: blister de Aluminio/aluminio envases con 10 y 60 comprimidos y envase clínico con 500 comprimidos.
Enalapril Davur 5 mg comprimidos: blister de Aluminio/aluminio envases con 10 y 60 comprimidos y envase clínico con 500 comprimidos.
Enalapril Davur 10 mg comprimidos: blister de Aluminio/aluminio envase con 28 y 56 comprimidos y envase clínico con 500 comprimidos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Enalapril Davur 20 mg comprimidos: blister de Aluminio/aluminio envase con 28 comprimidos y envase clínico con 500 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No requiere instrucciones especiales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.
C/Anabel Segura 11, Edificio Albatros B, 1ª planta,
Alcobendas, 28108 Madrid (España)
.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Enalapril Davur 2,5 mg comprimidos: 63.570
Enalapril Davur 5 mg comprimidos: 63.272
Enalapril Davur 10 mg comprimidos: 63.569
Enalapril Davur 20 mg comprimidos: 63.271

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

Enalapril Davur 2,5 mg comprimidos: 10 de enero de 2001.
Enalapril Davur 5 mg comprimidos: 19 de julio de 2000.
Enalapril Davur 10 mg comprimidos: 10 de enero de 2001.
Enalapril Davur 20 mg comprimidos: 19 de julio de 2000.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2024

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios