

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Enalapril Sandoz 5 mg comprimidos EFG  
Enalapril Sandoz 20 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Enalapril Sandoz 5 mg comprimidos: Cada comprimido contiene 5 mg de enalapril maleato.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 123,3 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Enalapril Sandoz 20 mg comprimidos: Cada comprimido contiene 20 mg de enalapril maleato.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 111,9 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Enalapril Sandoz 5 mg comprimidos: comprimidos ovalados, convexos, blancos, ranurados en una de las caras y marcados con “EN 5”, longitud: 10,9-11,5 mm.

Enalapril Sandoz 20 mg comprimidos: comprimidos ovalados, convexos, naranjas, ranurados en una de las caras y marcados con “EN 20” con motas blancas en la superficie y cuerpo del comprimido; longitud: 10,9-11,5 mm.

El comprimido se puede dividir en mitades 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 <35%).

(Ver sección 5.1).

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Los alimentos no afectan a la absorción de enalapril maleato.

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

### Hipertensión

La dosificación inicial es de 5 hasta un máximo de 20 mg, dependiendo del grado de hipertensión y del estado del paciente (ver 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 se debe realizar 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 maleato. 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 o 3 días antes de iniciar el tratamiento con enalapril. 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 maleato se usa junto con diuréticos y, si es apropiado, con digitálicos o betabloqueantes. La dosis inicial de enalapril maleato 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, maleato o si aparece y se trata con éxito, se debe aumentar 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 se puede realizar 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 maleato 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 dividido en dos tomas
Semana 2	10 mg/día en dosis única o dividido en dos tomas
Semanas 3 y 4	20 mg/día en dosis única o dividido en dos tomas

\*Se deben adoptar 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 maleato (ver sección 4.4), porque ha habido casos de hipotensión y (más raramente) de insuficiencia renal consiguiente. En pacientes en tratamiento con diuréticos, si es posible, se debe disminuir la dosis de éstos antes de iniciar el tratamiento con enalapril maleato. La aparición de hipotensión al administrar la primera dosis de enalapril maleato 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, se deben prolongar los intervalos entre las dosis de enalapril y/o reducir la posología.

**Tabla 2: Posología en insuficiencia renal**

<b>Aclaramiento de creatinina (CrCl) ml/min</b>	<b>Dosis inicial mg/día</b>
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 - Pacientes en hemodiálisis.

Enalaprilato 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 se debe adecuar a la función renal en edad avanzada (ver sección 4.4, Deterioro de la función renal).

#### Población pediátrica

Para los pacientes que pueden tragar los comprimidos, la dosis debe ser individualizada según el perfil del paciente y la respuesta de la presión arterial. La dosis inicial recomendada es de 2,5 mg en pacientes de 20 a <50 kg y de 5 mg en pacientes ≥ 50 kg. Enalapril maleato 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 ≥ 50 kg (ver sección 4.4).

No se recomienda enalapril maleato 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.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o 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 maleato 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).
- Uso concomitante de sacubitril/valsartan. El tratamiento con enalapril no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartan (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 es más probable que ocurra si el paciente hipertenso que toma enalapril maleato tiene disminuido el volumen circulante debido, por ejemplo, a tratamiento con diuréticos, restricción de la ingestión de sal, diálisis, diarrea o vómito (ver sección 4.5 y 4.8). En pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión sintomática. Ésta es más probable que ocurra en aquellos pacientes con grados más graves de insuficiencia cardíaca, como se refleja por el uso de dosis altas de

diuréticos del asa, hiponatremia o insuficiencia renal funcional. Se debe vigilar cuidadosamente a estos pacientes tanto al iniciar el tratamiento como cada vez que se ajuste la dosificación de enalapril maleato 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 supino y, si es necesario, se le debe administrar solución de cloruro de sodio por vía intravenosa. Una respuesta hipotensiva pasajera no constituye una contraindicación para dosis posteriores, que generalmente se puede administrar 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 maleato 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 dosis y/o suspender la administración del diurético y/o de enalapril maleato.

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

Como todos los vasodilatadores, los inhibidores de la ECA se deben administrar con precaución a pacientes con obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo y evitar 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 maleato 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 maleato. Si se descubre rápidamente y se trata adecuadamente, la insuficiencia renal cuando se asocia al tratamiento con enalapril maleato 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 maleato al mismo tiempo que un diurético. Puede ser necesario disminuir la dosificación de enalapril maleato 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 funcionando en tratamiento con inhibidores de la ECA, aumenta el riesgo de hipotensión e insuficiencia renal. Se puede dar 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 maleato en pacientes con un trasplante reciente de riñón. Por tanto, no se recomienda el tratamiento con enalapril maleato.

#### 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. Se debe utilizar enalapril maleato 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 administra enalapril maleato a 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 angioedema de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes en tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, incluyendo enalapril maleato. Esto puede suceder en cualquier momento durante el tratamiento. En estos casos, se debe suspender de inmediato la administración de enalapril maleato y se establecerá una vigilancia adecuada hasta asegurarse de la completa resolución de los síntomas antes de dar de alta al paciente. En aquellos casos en los que el edema se ha limitado a la cara y los labios, generalmente se ha resuelto sin ningún tratamiento, aunque la administración de antihistamínicos ha sido útil para aliviar los síntomas.

En raras ocasiones se han notificado muertes debido a angioedema asociado con edema de la laringe o edema en la lengua. Los pacientes con la lengua, la glotis o la laringe son propensos a experimentar obstrucción de las vías respiratoria, especialmente aquellos con antecedentes de cirugía en las vías respiratorias. Si afecta a la lengua, la glotis o la laringe puede provocar obstrucción respiratoria, por lo que se debe administrar rápidamente el tratamiento apropiado, que puede incluir una solución de adrenalina al 1:1.000 (0.3 ml a 0.5 ml) por vía subcutánea y/o medidas para asegurar una vía aérea adecuada.

El uso concomitante de IECA 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 las secciones 4.3 y 4.5).

El uso concomitante de IECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (por ejemplo, hinchazón de las vías respiratorias o la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria) (ver sección 4.5). Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina en un paciente que ya esté tomando un IECA.

Se ha comunicado que los pacientes de raza negra que toman 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).

#### 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, se debe considerar la posibilidad de usar un tipo diferente de membrana de diálisis o una clase diferente de agente antihipertensivo.

### Hipoglucemia

En pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina, se debe vigilar estrechamente el control glucémico durante el primer mes de tratamiento con un inhibidor de la ECA (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 se debe considerar como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

### Cirugía/anestesia

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

### Hiperpotasemia

Se han observado elevaciones en el potasio sérico en algunos pacientes en tratamiento con inhibidores de la ECA, incluyendo enalapril. Los IECA 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, empeoramiento de la función renal, de más de 70 años de edad, con diabetes mellitus, eventos inter-corrientes en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica, en pacientes que toman suplementos de potasio (incluidos los sustitutos de la sal), diuréticos ahorradores de potasio (p.ej., espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida) o en pacientes que tomen otros medicamentos asociados con elevaciones del potasio sérico (p.ej., heparina, trimetoprim o cotrimoxazol, también conocido como trimetoprim/sulfametoxazol y en especial antagonistas de la aldosterona o bloqueadores del receptor de la angiotensina), se puede dar hiperpotasemia. El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio particularmente en pacientes con disfunción renal puede conducir a un incremento significativo en el potasio sérico. La hiperpotasemia puede causar arritmias serias y a veces fatales. Si el uso concomitante de enalapril y cualquiera de los medicamentos mencionados anteriormente se considera necesario, estos se deben utilizar con precaución y frecuente monitorización del potasio sérico. 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 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 el tratamiento de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.



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

#### Lactosa

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

#### Sodio

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

#### Población pediátrica

Hay limitada experiencia sobre la seguridad y eficacia en niños hipertensos >6 años, pero no hay experiencia en otras indicaciones. Los datos disponibles sobre la farmacocinética en niños mayores de 2 meses son limitados (ver también secciones 4.2, 5.1 y 5.2). No se recomienda enalapril maleato en niños en otra indicación distinta a la hipertensión.

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

#### Embarazo

No se debe iniciar el tratamiento con inhibidores de la ECA durante el embarazo. A menos que se considere indispensable el tratamiento con un inhibidor de la ECA, aquellas pacientes que planeen quedarse embarazadas deben cambiar a cualquier otro de los tratamientos anti-hipertensivos que tienen establecido un perfil de seguridad para su uso durante el embarazo. Cuando se ha confirmado el embarazo, se debe suspender de forma inmediata el tratamiento y, si se considera apropiado, se debe iniciar 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.

#### Población pediátrica

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

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

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo medicamento con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

#### Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema

El uso concomitante de IECA con sacubitril/valsartan está contraindicado, ya que aumenta el riesgo de angioedema (ver las secciones 4.3 y 4.4). El uso concomitante de IECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

#### Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio

Los inhibidores de la ECA reducen la pérdida de potasio inducida por los diuréticos. 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 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 está indicado el uso concomitante, se deben utilizar con precaución y con frecuente monitorización del potasio sérico (ver sección 4.4).

#### 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 agentes antihipertensivos

El uso concomitante de estos medicamentos 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 debe vigilar cuidadosamente las concentraciones séricas de litio (ver sección 4.4).

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

El uso concomitante de determinados medicamentos anestésicos, 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 medicamentos antihipertensivos. Por tanto, el efecto antihipertensivo de los antagonistas del receptor de la angiotensina II o de los inhibidores de la ECA puede verse disminuido por los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2.

La coadministración de AINEs (incluyendo los inhibidores de la COX-2) y antagonistas del receptor de la angiotensina II o los inhibidores de la ECA tienen un efecto adicional sobre el incremento de potasio sérico y pueden provocar un deterioro de la función renal. Estos efectos generalmente son reversibles. Raramente se puede producir insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con función renal comprometida (como pacientes de edad avanzada o pacientes que tienen depleción de volumen, incluyendo aquellos en tratamiento con diuréticos). Por tanto, la combinación se debe administrar 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 rubefacción facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes en tratamiento con oro inyectable (aurotiomalato sódico) y tratamiento concomitante con un inhibidor de la ECA, incluyendo enalapril.

### Simpaticomiméticos

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

### Antidiabéticos

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

### Ciclosporina

Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA con ciclosporina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

### Heparina

Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA con heparina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

### Alcohol

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

### Ácido acetilsalicílico, trombolíticos y betabloqueantes

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

### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos

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

### Embarazo

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

La evidencia epidemiológica en relación al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a los inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no han sido concluyentes, no obstante, no se puede descartar que haya un pequeño aumento del riesgo existente. A menos que el tratamiento continuado con un inhibidor de la ECA se considere indispensable, aquellas pacientes que planeen quedarse embarazadas deben cambiar a cualquier otro de los tratamientos anti-hipertensivos que han establecido su perfil de seguridad para el uso durante el embarazo. Cuando se ha confirmado el embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA se debe suspender inmediatamente y, si resulta adecuado, se debe iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición prolongada a enalapril durante el segundo y tercer trimestres del embarazo produce toxicidad para el feto humano (descenso de la función renal, oligohidramnios, retraso en la

osificación del cráneo) y toxicidad en recién nacidos (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3). Se ha producido oligohidramnios materno, presumiblemente representando disminución de la función renal, y puede conducir a contracturas en las extremidades, deformidades craneofaciales y desarrollo pulmonar hipoplásico. Se recomienda una revisión por ultrasonidos de la función renal, si la exposición a un inhibidor de la ECA ha tenido lugar a partir del segundo trimestre del embarazo. Aquellos niños cuyas madres hayan tomado inhibidores de la ECA se deberán vigilar por el riesgo de hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### Lactancia

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

En el caso de que se trate de un niño mayor el uso de enalapril maleato en mujeres que están amamantando se podría considerar si este tratamiento resulta necesario para la madre y se debe vigilar al niño por si tuviese lugar 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 siguientes reacciones adversas se han notificado para enalapril en ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización:

**Tabla 3. Reacciones adversas de enalapril**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Muy frecuentes (≥ 1/10)</b>	<b>Frecuentes (≥ 1/100 a &lt; 1/10)</b>	<b>Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a &lt; 1/100)</b>	<b>Raras (≥ 1/10.000 a &lt; 1/1.000)</b>	<b>Muy raras (&lt; 1/10.000)</b>	<b>Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</b>
<b>Trastornos de la sangre y del Sistema linfático</b>			anemia (incluyendo aplásica y hemolítica)	neutropenia, disminución en la hemoglobina, disminución del hematocrito, trombocitopenia, agranulocitosis, depresión de médula ósea, linfadenopatía, enfermedades autoinmunes		
<b>Trastornos endocrinos</b>						síndrome de secreción inapropiada de hormona

						antidiurética. (SIADH)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			hipoglucemia (ver sección 4.4)			
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		depresión	confusión, insomnio, nerviosismo	alteraciones del sueño, trastornos del sueño		
<b>Trastornos del Sistema nervioso</b>	mareos	cefalea, síncope, trastorno del gusto	Somnolencia , parestesia, vértigo			
<b>Trastornos oculares</b>	visión borrosa					
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>			acúfenos			
<b>Trastornos cardiacos</b>		dolor de pecho, trastornos del ritmo, angina de pecho, taquicardia.	palpitaciones , infarto de miocardio o accidente cerebrovascu lar *, posibilidad de hipotensión secundaria excesiva en pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4)			
<b>Trastornos vasculares</b>		hipotensión (incluyendo hipotensión ortostática)	rubefacción, hipotensión ortostática	fenómeno de Raynaud		
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	tos	disnea	rinorrea , dolor de garganta, ronquera, broncoespas mo, asma	Infiltraciones pulmonares, rinitis alérgica, alveolitis, neumonía eosinofílica.		
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	náuseas	diarrea, dolor abdominal ,	ileo, pancreatitis, vómitos, dispepsia, estreñimiento , anorexia, irritaciones gástricas, sequedad bucal, úlcera péptica	estomatitis, ulceraciones aftosas, glositis	Angioedema intestinal	
<b>Trastornos</b>				insuficiencia		

<b>hepatobiliares</b>				hepática, hepatitis (tanto hepatocelular como colestáticas), incluyendo necrosis, colestasis, (incluyendo ictericia)		
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		erupción, hipersensibilidad/angioedema: se ha comunicado angioedema de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe (ver sección 4.4)	diaforesis, urticarial, alopecia	eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, necrosis tóxica epidérmica, pénfigo, eritrodermia		se ha detectado un síntoma complejo que puede incluir alguno o todos los siguientes: fiebre, serositis, vasculitis, mialgia/miositis, artralgia/artritis, ANA positivo, aumento de ESR, eosinofilia, leucocitosis, erupción, fotosensibilidad y otras manifestaciones dermatológicas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			calambres musculares			
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			Insuficiencia renal, fallo renal, proteinuria	oliguria		
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>			impotencia	ginecomastia		
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	astenia	Fatiga	malestar general, fiebre			
<b>Exploraciones complementarias</b>		hipercalcemia, aumento en la creatinina sérica.	aumento de la urea en sangre, hiponatremia	aumento de enzimas hepáticas, aumento de bilirrubina sérica		

\*Las tasas de incidencia eran comparables a las de los grupos de control y placebo en los ensayos clínicos.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

#### **4.9. Sobredosis**

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

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

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

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

La ECA es idéntica a la kininasa II. Por tanto, enalapril maleato 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 maleato.

#### Mecanismo de acción

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

#### Efectos farmacodinámicos

La administración de enalapril maleato 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 maleato 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. 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 maleato, 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 Sandoz son por lo menos aditivos. Enalapril maleato 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 maleato 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 esos efectos se mantuvieron durante el tratamiento prolongado.

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

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

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

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

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskiren a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por



causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

#### Eficacia clínica y seguridad

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

En un ensayo aleatorio, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo (ensayo SOLVD de tratamiento) se analizó una población con insuficiencia cardíaca congestiva sintomática debida a disfunción sistólica (fracción de eyección <35 %). Se asignó aleatoriamente a 2.569 pacientes sometidos a tratamiento convencional para la insuficiencia cardíaca a tratamiento con placebo (n=1.284) o con enalapril (n=1.285). Hubo 510 muertes en el grupo placebo (39,7 %), frente a 452 en el grupo de enalapril (35,2%) (reducción del riesgo del 16 %; IC del 95%, 5-26%; p=0,0036). Hubo 461 muertes por causas cardiovasculares en el grupo placebo, frente a 399 en el grupo enalapril (reducción del riesgo del 18%, IC del 95%, 6-28 %, p < 0,002), debido principalmente a la reducción de las muertes por insuficiencia cardíaca progresiva (251 en el grupo placebo, frente a 209 en el grupo de enalapril, reducción del riesgo del 22 %, IC 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).

#### 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 mg, 2,5mg ó 20 mg de enalapril al día, y los que pesaban  $\geq 50$  kg recibieron 1,25 mg, 5 mg ó 40 mg de enalapril al día. La administración de enalapril una vez al día redujo la presión arterial mínima de forma dependiente de la dosis. La eficacia antihipertensiva de enalapril, dependiente de la dosis, fue uniforme en todos los subgrupos (edad, estadio de Tanner, sexo, raza). Sin embargo, las dosis más bajas estudiadas, de 0,625 mg y 1,25 mg, que corresponden a un promedio de 0,02 mg/kg una vez al día, no tuvieron aparentemente una eficacia antihipertensiva uniforme. La dosis máxima estudiada fue de 0,58 mg/kg (hasta 40 mg) una vez al día. El perfil de acontecimientos adversos en pacientes pediátricos no difiere del observado en pacientes adultos.

#### Población pediátrica

La experiencia sobre el uso en pacientes pediátricos hipertensos de más de 6 años de edad es limitada. En un estudio clínico en el que participaron 110 pacientes pediátricos hipertensos de 6 a 16 años de edad con un peso corporal  $\geq 20$  kg y filtración glomerular  $> 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, los pacientes que pesaban < 50 kg recibieron 0,625, 2,5 ó 20 mg de enalapril al día, y los que pesaban  $\geq 50$  kg recibieron 1,25, 5 ó 40 mg de enalapril al día. La administración de enalapril una vez al día redujo la presión arterial mínima de forma

dependiente de la dosis. La eficacia antihipertensiva de enalapril, dependiente de la dosis, fue uniforme en todos los subgrupos (edad, estadio de Tanner, sexo, raza). Sin embargo, las dosis más bajas estudiadas, de 0,625 mg y 1,25 mg, que corresponden a un promedio de 0,02 mg/kg una vez al día, no tuvieron aparentemente una eficacia antihipertensiva uniforme. La dosis máxima estudiada fue de 0,58 mg/kg (hasta 40 mg) una vez al día. El perfil de acontecimientos adversos en pacientes pediátricos no difiere del observado en pacientes adultos.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

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

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

### Distribución

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

### Metabolismo o Biotransformación

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

### Eliminación

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

### Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

#### 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 de 0,07 a

0,14 mg/kg de maleato de enalapril. No hubo diferencias importantes en la farmacocinética de enalaprilato en niños comparado con datos históricos en adultos. Los datos indican un aumento del ABC (normalizada a la dosis por peso corporal) al aumentar la edad; sin embargo, no se observó un aumento del ABC cuando los datos se normalizaron en función del área de la superficie corporal. En el estado de equilibrio, la semivida media eficaz de acumulación de enalaprilato fue de 14 horas.

#### Lactancia:

Después de una dosis única de 20 mg por vía oral en cinco mujeres en período puerperal, la concentración máxima de enalapril en leche fue de 1,7 µg/L (de 0,54 a 5,9 µg/L) de 4 a 6 horas tras la administración. La concentración máxima de enalaprilato fue de 1,7 µg/L (de 1,2 a 2,3 µg/L); los niveles máximos se produjeron en varios tiempos por encima del período de 24 horas. Utilizando los datos de la concentración máxima en leche, la toma máxima estimada en un período exclusivo de lactancia sería aproximadamente del 0,16% de la dosis ajustada al peso de la madre. Una mujer que ha estado tomando 10 mg diarios de enalapril por vía oral durante 11 meses tuvo unos niveles máximos de enalapril en leche de 2 µg/L 4 horas después de una dosis y unos niveles máximos de enalaprilato de 0,75 µg/L cerca de 9 horas después de la administración. La concentración total de enalapril y enalaprilato medida en leche durante un período de 24 horas fue de 1,44 µg/L y 0,63 µg/L respectivamente. Los niveles de enalaprilato en leche fueron indetectables (<0,2 µg/L) 4 horas después de tomar 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 teratogénico. 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 Sandoz 5 mg comprimidos: hidroxipropilcelulosa, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, almidón de maíz, hidrógeno carbonato de sodio y talco.

Enalapril Sandoz 20 mg comprimidos: lactosa monohidrato, estearato de magnesio, almidón de maíz, hidrógeno carbonato de sodio, óxido de hierro rojo (E 172), óxido de hierro amarillo (E 172) y talco.

### **6.2. Incompatibilidades**

No aplicable.

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

Blíster Aluminio/OPA/Aluminio/PVC.

2 años

Bote HDPE:

2 años antes de abrir.

Caducidad tras la primera apertura: 6 meses.

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

Blíster Aluminio/OPA/Aluminio/PVC

No conservar a una temperatura superior a 25 °C. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

Bote HDPE

No conservar a temperatura superior a 30 °C. Mantener el bote perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

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

Enalapril Sandoz 5 mg comprimidos se presenta en envases de 10, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 100x1, 300 y 500 comprimidos en blisters de Al//OPA/Al/PVC

Enalapril Sandoz 20 mg comprimidos se presenta en envases de 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 100x1 y 500 comprimidos en blisters de Al//OPA/Al/PVC.

Bote de HDPE con tapón PP, anillo de precinto y desecante.

Tamaños de envase: 30, 100, 125 y 250 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

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

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

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Centro Empresarial Parque Norte  
Edificio Roble  
C/ Serrano Galvache, 56  
28033 Madrid  
España

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

Enalapril Sandoz 5 mg comprimidos: 63.256

Enalapril Sandoz 20 mg comprimidos: 63.257

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

Fecha de la primera autorización:

Enalapril Sandoz 5 mg comprimidos: 14/07/2000

Enalapril Sandoz 20 mg comprimidos: 17/07/2000

Fecha de la renovación de la autorización:

Enalapril Sandoz 5 mg comprimidos: 21/04/2009

Enalapril Sandoz 20 mg comprimidos: 21/04/2009

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2019

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