

## **RESUMEN EUROPEO DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

**NOTA:**

**ESTE RCP ES EL QUE ESTABA ANEXO A LA DECISIÓN DE LA COMISIÓN  
CONFORME ESTA REMISIÓN EL TEXTO ERA CORRECTO EN ESE MOMENTO.**

**LA EMEA NO MANTIENE SUBSECUENTEMENTE CUALQUIER POSIBLE CAMBIO, Y  
PUEDE QUE NO REPRESENTE EL TEXTO ACTUAL.**

## 1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

<RENITEC y nombres asociados (véase Anexo 1)>, <dosis>, comprimidos.  
[Para ser rellenado nacionalmente]

## 2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene <dosis> mg de maleato de enalapril.  
[Para ser rellenado nacionalmente]

Lista de excipientes, en 6.1

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

(Véase la sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas).

### 4.2 Posología y forma de administración

Los alimentos no afectan a la absorción de RENITEC.

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

#### Hipertensión

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

Un tratamiento previo con dosis altas de diuréticos puede resultar en una depleción de volumen y un riesgo de hipotensión cuando se inicia el tratamiento con enalapril. En estos pacientes se recomienda una dosis de inicio de 5 mg o menos. Si es posible, se deber interrumpir el tratamiento con diuréticos durante 2-3 días antes de iniciar el tratamiento con RENITEC. 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, RENITEC se usa junto con diuréticos y, si es apropiado, con digitálicos o betabloqueantes. La dosis inicial de RENITEC 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 RENITEC, o si aparece y se trata con éxito, debe aumentarse la dosis gradualmente hasta la dosis de mantenimiento habitual de 20 mg, administrada en una o dos tomas, según la tolerancia del paciente. Este ajuste de la dosis puede realizarse a lo largo de un periodo de 2 a 4 semanas. La dosis máxima es de 40 mg al día administrada en dos tomas.

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

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

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

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

### Posología en la insuficiencia renal

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

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

\* Véase 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo - Pacientes en hemodiálisis.

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

### Uso en ancianos

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

### Uso pediátrico

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

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

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

### **4.3 Contraindicaciones**

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

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

#### Hipotensión Sintomática

Raramente se observa hipotensión ortostática en pacientes hipertensos no complicados. La hipotensión es más probable que ocurra si el paciente hipertenso que recibe RENITEC tiene disminuido el volumen circulante debido, por ejemplo, a tratamiento con diuréticos, restricción de la ingestión de sal, diálisis, diarrea o vómito (véase 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y 4.8 Reacciones adversas). En pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión sintomática. Ésta es más probable que ocurra en aquellos pacientes con grados más graves de insuficiencia cardíaca, como se refleja por el uso de dosis altas de diuréticos del asa, hiponatremia o insuficiencia renal funcional. Se debe vigilar cuidadosamente a estos pacientes tanto al iniciar el tratamiento como cada vez que se ajuste la dosificación de RENITEC y/o del diurético. Consideraciones similares pueden ser aplicables a pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, en los que una disminución excesiva de la presión arterial podría ocasionar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si se produce hipotensión se debe poner al paciente en decúbito y, si es necesario, se le debe administrar solución salina isotónica por vía 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, RENITEC 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 RENITEC.

#### 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 cardíaco 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 (véase 4.2 Posología y forma

de administración) y posteriormente en función de la respuesta del paciente al tratamiento. En estos pacientes, la práctica médica habitual incluye controles regulares del potasio y la creatinina.

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

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

#### Hipertensión renovascular

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

#### Trasplante de riñón

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

#### Insuficiencia hepática

En casos raros, los inhibidores de la ECA se han asociado a un síndrome que comienza con ictericia colestásica y progresa hasta necrosis hepática fulminante y (en ocasiones) muerte. Se desconoce el mecanismo de este síndrome. Si un paciente que recibe tratamiento con inhibidores de la ECA presenta ictericia o elevaciones importantes de las enzimas hepáticas, se suspenderá la administración del inhibidor de la ECA y será sometido al seguimiento médico apropiado.

#### Neutropenia/Agranulocitosis

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

#### Hipersensibilidad/edema angioneurótico

Ha aparecido edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, incluyendo RENITEC. Esto puede suceder en cualquier momento durante el tratamiento. En estos casos, se debe suspender de inmediato la administración de RENITEC 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.

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

Se ha comunicado que los pacientes de raza negra que reciben inhibidores de 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. (Véase también 4.3 Contraindicaciones).

#### Reacciones anafilactoides durante la desensibilización a himenópteros

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

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

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

#### Pacientes en hemodiálisis

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

#### Pacientes diabéticos

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. (Véase 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción, Antidiabéticos).

#### Tos

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

#### Cirugía/anestesia

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

#### Hiperpotasiemia

Se han observado elevaciones en el potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo enalapril. Los pacientes con riesgo de desarrollar hiperpotasiemia son aquellos con insuficiencia renal, diabetes mellitus, o aquellos utilizando concomitantemente diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio; o aquellos pacientes que tomen otros fármacos asociados con elevaciones del potasio sérico (p. ej. heparina). Si el uso concomitante de los fármacos mencionados anteriormente se considera necesario, se recomienda la monitorización constante del potasio sérico.

#### Litio

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

#### Lactosa

RENITEC contiene menos de 200 mg de lactosa por comprimido.

### Uso pediátrico

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

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

### Embarazo y lactancia

No se debe utilizar enalapril durante el primer trimestre del embarazo. RENITEC está contraindicado en el segundo y tercer trimestres del embarazo (véase 4.3 Contraindicaciones). Cuando el embarazo sea detectado, se debe interrumpir el tratamiento con enalapril tan pronto como sea posible (véase 4.6 Embarazo y lactancia).

No se recomienda el uso de enalapril durante la lactancia.

### Diferencias étnicas

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

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

### Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio

Los inhibidores de la ECA reducen la pérdida de potasio inducida por los diuréticos. Los diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, triamtereno o amiloride), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio pueden producir incrementos significativos del potasio sérico. Si está indicado el uso concomitante debido a una demostrada hipocalcemia, deben utilizarse con precaución y con frecuente monitorización del potasio sérico (véase 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

### Diuréticos (tiazida o diuréticos del asa)

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

### Otros fármacos antihipertensivos

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

### Litio

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

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

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

#### Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

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

Los AINEs y los inhibidores de la ECA tienen un efecto adicional sobre el incremento del potasio sérico y pueden provocar un deterioro de la función renal. Estos efectos generalmente son reversibles. Raramente puede producirse insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con función renal comprometida como ancianos o pacientes deshidratados.

#### 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.

#### Alcohol

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

#### Ácido acetilsalicílico, trombolíticos y betabloqueantes

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

### **4.6 Embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No se debe utilizar enalapril durante el primer trimestre del embarazo. Cuando se planea o se confirma un embarazo, debe iniciarse lo antes posible el cambio a un tratamiento alternativo. No se han realizado estudios controlados con inhibidores de la ECA en humanos, pero un limitado número de casos con exposición en el primer trimestre parece que no ha manifestado malformaciones indicativas de toxicidad para el feto humano como se describe a continuación.

Enalapril está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres del embarazo.

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, hiperpotasiemia). (Véase también 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad).

Si la exposición a enalapril 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 RENITEC deben ser observados estrechamente en relación a hipotensión, oliguria e hiperpotasiemia. Enalapril, que atraviesa la placenta, ha sido extraído de la circulación neonatal mediante diálisis peritoneal con algún beneficio clínico y, teóricamente, puede ser extraído por exanguinotransfusión.

#### Lactancia

Enalapril y enalaprilato son excretados con la leche humana pero no se han determinado sus efectos en el lactante. Por tanto, no se recomienda el uso de enalapril en la lactancia.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinas**

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:

##### Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

infrecuentes: 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 del metabolismo y de la nutrición:

infrecuentes: hipoglucemia (véase 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo, Pacientes diabéticos).

##### Trastornos del sistema nervioso y psiquiátrico:

frecuentes: cefalea, depresión

infrecuentes: confusión, somnolencia, insomnio, nerviosismo, parestesia, vértigo

raras: alteraciones del sueño, problemas de sueño.

##### Trastornos oculares:

muy frecuentes: visión borrosa.

##### Trastornos cardíacos y vasculares:

muy frecuentes: mareos

frecuentes: hipotensión (incluyendo hipotensión ortostática), síncope, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, posiblemente secundario a una excesiva hipotensión en pacientes de alto riesgo (véase 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo), dolor torácico, trastornos del ritmo cardíaco, angina de pecho, taquicardia

infrecuentes: hipotensión ortostática, palpitaciones

raras: fenómeno de Raynaud.

##### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

muy frecuentes: tos

frecuentes: disnea

infrecuentes: rinorrea, picor de garganta y ronquera, broncoespasmo/asma

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

##### Trastornos gastrointestinales:

muy frecuentes: náuseas

frecuentes: diarrea, dolor abdominal, alteración del gusto

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

raras: estomatitis/aftas, glositis.

##### Trastornos hepatobiliares:

raras: insuficiencia hepática, hepatitis – hepatocelular o colestática, hepatitis incluyendo necrosis, colestasis (incluyendo ictericia).

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

frecuentes: erupción cutánea, hipersensibilidad/edema angioneurótico: se ha comunicado edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe (véase 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo)

infrecuentes: diaforesis, prurito, urticaria, alopecia  
raras: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, necrólisis epidérmica tóxica, pénfigo, eritroderma.

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

Trastornos renales y urinarios:

infrecuentes: disfunción renal, insuficiencia renal, proteinuria  
raras: oliguria.

Trastornos del sistema reproductor y de las mamas:

infrecuentes: impotencia  
raras: ginecomastia.

Trastornos generales y en el lugar de administración:

muy frecuentes: astenia  
frecuentes: fatiga  
infrecuentes: calambres musculares, rubor, tinnitus, malestar general, fiebre.

Pruebas complementarias:

frecuentes: hiperpotasiemia, aumentos en la creatinina sérica  
infrecuentes: aumentos en la urea sanguínea, hiponatremia  
raras: aumentos de las enzimas hepáticas, aumentos de la bilirrubina sérica.

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

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

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

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

La administración de RENITEC 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 RENITEC no se ha asociado con un aumento rápido de la presión arterial.

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

En estudios hemodinámicos realizados en pacientes con hipertensión esencial, la disminución de la presión arterial se acompañó de una reducción de la resistencia arterial periférica, con aumento del gasto cardíaco y poco o ningún cambio de la frecuencia cardíaca. Tras la administración de RENITEC, 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 RENITEC son por lo menos aditivos. RENITEC 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 RENITEC 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.

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 cardiaca o murieron 818 pacientes (38,6 %), frente a 630 en el grupo de enalapril (29,8 %) (reducción del riesgo del 29 %; IC del 95 %; 21-36 %; p < 0,001). En el grupo placebo, murieron o fueron hospitalizados por insuficiencia cardiaca nueva o empeoramiento de la existente 518 pacientes (24,5 %), frente a 434 del grupo de enalapril (20,6 %) (reducción del riesgo del 20 %; IC del 95 %; 9-30 %; p < 0,001).

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

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

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 RENITEC.

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.

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

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

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

#### Insuficiencia renal

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

#### Niños y adolescentes

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

### **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**

[Para ser rellenado localmente]

### **6.2 Incompatibilidades**

[Para ser rellenado localmente]

### **6.3 Periodo de validez**

[Para ser rellenado localmente]

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

[Para ser rellenado localmente]

**6.5 Naturaleza y contenido del recipiente**

[Para ser relleno localmente]

**6.6 Instrucciones de uso y manipulación**

[Para ser relleno localmente]

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

[Véase Anexo 1 - Para ser relleno nacionalmente]

**8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**10. FECHA DE LA REVISIÓN (PARCIAL) DEL TEXTO**