

Enalapril

COMPOSICIÓN

Cada comprimido contiene:
Enalapril maleato 5 mg, 10 mg y 20 mg, respectivamente
Excipientes, c.s.

PROPIEDADES

Es un derivado de dos aminoácidos: L-alanina y L-prolina. Tras su administración por vía oral, es absorbido rápidamente y transformado por hidrólisis en enalaprilat, que es un inhibidor sumamente específico de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), de acción prolongada y no sulfhidrilo.

Está indicado en el tratamiento de la hipertensión esencial de cualquier grado y de la hipertensión renovascular. Puede ser empleado solo, como tratamiento inicial, o asociado con otros agentes antihipertensivos, especialmente con diuréticos.
También está indicado en el tratamiento y la prevención de la insuficiencia cardíaca.

ESTUDIOS CLÍNICOS

En un estudio multicéntrico doble ciego controlado con placebo sobre la disfunción ventricular izquierda ("Study of Left Ventricular Dysfunction") (SDI) se determinaron los efectos de enalapril. En la rama de tratamiento se distribuyeron al azar 2.569 pacientes con todos los grados de insuficiencia cardíaca sintomática (principalmente leve a moderada, de las clases II y III de la New York Heart Association), y en la rama de prevención se distribuyeron al azar 4.228 pacientes con disfunción ventricular izquierda asintomática. Los resultados combinados demostraron una disminución del riesgo global de sufrir trastornos isquémicos importantes. Este producto disminuyó la incidencia de infartos del miocardio y el número de hospitalizaciones por angina de pecho inestable en los pacientes con disfunción ventricular izquierda. Además, en la rama de prevención evitó significativamente el desarrollo de insuficiencia cardíaca sintomática y redujo el número de hospitalizaciones por esa causa. En la rama de tratamiento, la adición de este al tratamiento convencional disminuyó significativamente la mortalidad total y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y mejoró la clase funcional de la NYHA.
En un estudio similar sobre 253 pacientes con insuficiencia cardíaca intensa (clase IV de la New York Heart Association), mejoró los síntomas y redujo la mortalidad significativamente.

INFORMACION CLÍNICA

INDICACIONES

Está indicado en el tratamiento de:

Todos los grados de la hipertensión esencial.

Hipertensión renovascular.

Todos los grados de insuficiencia cardíaca.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, también está indicado para:

Mejorar la supervivencia.

Retardar la progresión de la insuficiencia cardíaca.

Disminuir las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.

Prevención de la insuficiencia cardíaca asintomática: En los pacientes con disfunción ventricular izquierda asintomática, está indicado para:

Prevenir el desarrollo de la insuficiencia cardíaca sintomática.

Disminuir las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.

Prevención de los trastornos isquémicos coronarios: En pacientes con disfunción ventricular izquierda, está indicado para:

Disminuir la incidencia de infartos del miocardio.

Disminuir las hospitalizaciones por angina de pecho inestable.

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquiera de los componentes de este producto o con antecedentes de edema angioneurótico relacionado con la administración de un inhibidor de la ECA.

EFFECTOS INDESEABLES

Ha demostrado ser generalmente bien tolerado. En los estudios clínicos, la frecuencia global de efectos colaterales no fue mayor que con un placebo. En su mayoría, dichos efectos han sido leves y pasajeros y no han hecho necesario suspender el tratamiento.

Se han asociado con su uso los siguientes efectos indeseables:

Los efectos comunes fueron mareos y cefalea. De 2 a 3% de los pacientes experimentaron fatiga y astenia. Otros efectos colaterales, observados en menos del 2% de los pacientes fueron hipotensión, hipotensión ortostática, síncope, náuseas, diarrea, calambres musculares, erupción cutánea y tos.

Con menos frecuencia se han observado disfunción renal, insuficiencia renal y oliguria.

HIPERSENSIBILIDAD / EDEMA ANGIONEURÓTICO: Han habido raros casos de edema angioneurótico de la cara, las extremidades, los labios, la lengua, la glotis y/o la laringe (véase Precauciones).

Otros efectos colaterales que se observaron en muy raros casos durante los ensayos clínicos controlados o después de la introducción del producto en el mercado fueron:

CARDIOVASCULARES: Infarto del miocardio o accidente cerebrovascular, posiblemente secundarios a hipertensión excesiva en pacientes de alto riesgo (véase PRECAUCIONES); dolor en el pecho, palpitaciones, trastornos del ritmo cardíaco, angina de pecho.

GASTROINTESTINALES: Ileo, pancreatitis, insuficiencia hepática, hepatitis hepatocelular o colestática, ictericia, dolor abdominal, vómitos, dispepsia, estreñimiento, anorexia, estomatitis.

NEUROLÓGICOS Y PSÍQUICOS: Depresión, confusión, somnolencia, insomnio, nerviosismo, parestias, vértigo. **RESPIRATORIOS:** Infiltrados pulmonares, broncospasmo/asma, disnea, rinitis, dolor de garganta y ronquera. **CUTÁNEOS:** Diaforesis, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, prurito, urticaria, alopecia.

OTROS: Impotencia, rubefacción conjuntival, glaucoma, visión borrosa.
Se ha observado un complejo sintomático que puede incluir fiebre, serositis, vasculitis, mialgia / miostis, artralgia / artritis, anticuerpos antinucleares, aumento de la velocidad de sedimentación globular, eosinofilia y leucocitosis. También puede haber erupción, fotosensibilidad u otras manifestaciones cutáneas.

PRUEBAS DE LABORATORIO: Raras veces hubieron alteraciones clínicamente importantes de las pruebas de laboratorio usuales en asociación con la administración. Se han observado aumentos de la urea sanguínea, la creatinina sérica, las enzimas hepáticas y/o la bilirrubina sérica, que por lo general cesaron al interrumpir la administración. También han habido casos de hipopotasemia, de hiponatremia y de disminución de la hemoglobina y del hematocrito.

Desde la salida del producto al mercado ha habido un pequeño número de casos de neutropenia, trombocitopenia, depresión de la médula ósea y agranulocitosis en los que no se pudo excluir la posibilidad de una relación causal con este tratamiento

PRECAUCIONES

HIPOTENSION ARTERIAL: Los síntomas de hipotensión han sido raros en pacientes con hipotensión no complicada tratados con este producto. La hipotensión es más probable si el paciente tiene disminuido el volumen circulante, debido por ejemplo, a tratamiento previo con diuréticos, restricción de la ingestión de sal, diálisis, dialisis o vómitos (véase **INTERACCIONES Y EFECTOS INDESEABLES**). En los pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión sintomática, la cual es más probable en aquellos pacientes con mayores grados de insuficiencia cardíaca, que reciben dosis altas de diuréticos del asa y tienen hiponatremia o deterioro de la función renal. Se debe vigilar cuidadosamente a estos pacientes tanto al iniciar el tratamiento como cada vez que se ajuste la dosificación del producto 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 del 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 continuar el tratamiento, generalmente sin ninguna dificultad, una vez que se han restablecido el volumen circulante y la presión arterial. En algunos pacientes con insuficiencia cardíaca y presión arterial normal o baja, puede ocasionar un descenso adicional de la presión. 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 del producto **DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL:** En algunos pacientes, la aparición de hipotensión al iniciar el tratamiento con un inhibidor de la ECA puede deteriorar algo más la función renal. En esas circunstancias, se han observado casos de insuficiencia renal aguda, generalmente reversible.

Los pacientes con insuficiencia renal pueden necesitar dosis menores y/o menos frecuentes (véase en USO y DOSIS).

En algunos pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria de un riñón único, se han observado aumentos de la urea sanguínea y de la creatinina sérica, que han cesado al suspender el tratamiento. Esos aumentos son más probables en pacientes con insuficiencia renal. Algunos pacientes hipertensos, sin indicios de enfermedad renal preexistente han presentado aumentos generalmente leves y transitorios de la urea sanguínea y de la creatinina sérica cuando se les ha administrado al mismo tiempo con un diurético. En esos casos puede ser necesario disminuir la dosificación y/o suspender la administración del diurético y/o de este producto. **HIPERSENSIBILIDAD EDEMA ANGIONEURÓTICO:** Se han reportado raros casos de edema angioneurótico de la cara, las extremidades, los labios, la lengua, la glotis y/o la laringe en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo este, lo cual puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. En esos casos, se debe suspender de inmediato la administración y vigilar adecuadamente al paciente hasta asegurarse de que los síntomas han cedido por completo.

Cuando el edema se ha limitado a la cara y los labios, generalmente ha cedido sin ningún tratamiento, aunque la administración de antihistamínicos ha sido útil para aliviar los síntomas.

El edema angioneurótico de la laringe puede ser mortal. Si el edema afecta la lengua, la glotis o la laringe, puede llegar a provocar obstrucción respiratoria, por lo que se debe administrar rápidamente el tratamiento apropiado, como solución de epinefrina al 1:1000 (0.3 a 0.5 mL) por vía subcutánea.

Los pacientes con antecedentes de edema angioneurótico por otras causas pueden hallarse en mayor riesgo de presentarlo al ser tratados con un inhibidor de la ECA (véase también **CONTRAINDICACIONES**).

REACCIONES ANAFILACTOIDES DURANTE LA DESENSIBILIZACIÓN A HIMENOPTEROS: En raros casos, pacientes que han recibido inhibidores de la ECA durante la desensibilización con veneno de himenópteros han sufrido reacciones anafilactoides que han puesto en peligro su vida. Esas reacciones se evitaron suspendiendo temporalmente la administración del inhibidor de la ECA antes de cada dosis de desensibilización.

PACIENTES EN HEMODIÁLISIS: Han ocurrido reacciones anafilactoides en pacientes diálizados con membranas de alto flujo (p. ej.: AN 69™) y tratados al mismo tiempo con un inhibidor de la ECA. En esos pacientes se debe considerar el empleo de otro tipo de membrana de diálisis o de otra clase de agente antihipertensivo.

TOS: Durante el empleo de inhibidores de la ECA se ha observado la aparición de tos, que característicamente es seca, persistente y cesa al suspender el tratamiento. Se debe considerar esa posibilidad en el diagnóstico diferencial de la tos.

CIRUGÍA / ANESTESIA: En los pacientes sometidos a operaciones de cirugía mayor y durante la anestesia con agentes que provocan hipotensión, este producto bloquea la formación de angiotensina II inducida por la liberación compensadora de renina. En esos casos, si se considera que la hipotensión es producida por este mecanismo, puede corregirse aumentando el volumen plasmático.

POTASIO SÉRICO: (véase **INTERACCIONES**).

USO EN EMBARAZO, LACTANCIA Y EN NIÑOS

Empleo durante el embarazo: No se recomienda usarlo durante el embarazo. Si se detecta éste durante el tratamiento, se debe suspender lo más pronto posible la administración a menos que se considere indispensable para salvar la vida de la madre.

COMPRIMIDOS

ANTIHIPERTENSIVO

Los inhibidores de la ECA pueden causar morbilidad y mortalidad fetal y neonatal cuando se administran a mujeres embarazadas durante el segundo y el tercer trimestre. El uso de inhibidores de la ECA durante ese periodo se ha asociado con trastornos fetales y neonatales como hipotensión, insuficiencia renal, hipertrofia y/o hipoplasia craneal.

Han habido casos de oligohidramnios, que representa probablemente una disminución renal del feto y que puede ocasionar contracturas de las extremidades, deformaciones craneofaciales e hipoplasia pulmonar. Si se usa, se debe informar a la paciente sobre el riesgo potencial para el feto.

Estos efectos adversos sobre el embrión y el feto no parecen ocurrir cuando la exposición intrauterina al inhibidor de la ECA se limita al primer trimestre.

En los casos raros en que se considere indispensable el uso de un inhibidor de la ECA durante el embarazo, se deben realizar exámenes en serie por ultrasonografía para determinar las condiciones intraamnióticas. Si se detecta oligohidramnios se debe suspender la administración, a menos que se considere indispensable para salvar la vida de la madre. Si embargo, tanto las pacientes como los médicos deben tener presente que el oligohidramnios puede no aparecer hasta después de que el feto ha sufrido daños irreversibles.

Se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos cuyas madres tomaron este producto durante el embarazo, para detectar hipotensión, oliguria o hipertrofia. La droga, que pasa a través de la placenta, ha sido extraída de la sangre de recién nacidos por diálisis peritoneal con algún beneficio clínico y téóricamente también se puede extraer por exanguinotransfusión.

Madres lactantes: El enalapril o el enalaprilat es excretado con la leche humana en muy pequeñas cantidades. Se debe tener precaución si se administra a una madre lactante.

Empleo en niños: No ha sido estudiado en niños

INTERACCIONES

ANTIHIPERTENSIVOS: No cuando se emplea al mismo tiempo que otro agente antihipertensivo puede haber un efecto aditivo (véase: Información complementaria).

POTASIO SÉRICO: En los ensayos clínicos, generalmente, el potasio sérico se mantuvo dentro de los límites normales. En pacientes hipertensos tratados solo por períodos de hasta 48 semanas, se observaron aumentos del potasio sérico de aproximadamente 0.2 mEq/L en promedio y en los que recibieron este producto más un diurético tiazídico generalmente el efecto de este producto atenuó la pérdida de potasio causada por el diurético.

Si se asocia a un diurético que provoca pérdida de potasio, puede mejorar la hipopotasemia inducida por este último.

Los factores de riesgo para el desarrollo de hipopotasemia incluyen insuficiencia renal, diabetes mellitus y uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (como espironolactona, triatereno o amilorida), suplementos de potasio, o sustitutos de la sal que contengan potasio.

El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio puede aumentar considerablemente el potasio sérico, particularmente en pacientes con deterioro de la función renal.

Si se considera conveniente emplear al mismo tiempo alguno de esos fármacos, se debe hacer con precaución y vigilando con frecuencia el potasio sérico.

LITIO: Como sucede con otros medicamentos que aumentan la eliminación de sodio, puede disminuir la depuración de litio. Por lo tanto, si se administran al mismo tiempo sales de litio, se deben vigilar cuidadosamente las concentraciones de litio en el suero

SOBREDOSIS

Los datos disponibles acerca de la sobredosificación en seres humanos son limitados. Las manifestaciones más notorias de dicha sobredosificación que se han observado hasta ahora son hipotensión arterial intensa a partir de una seis horas después de la ingestión de los comprimidos (por el bloqueo del sistema renina-angiotensina) y estupor. Se han encontrado concentraciones séricas de enalaprilat 100 y 200 veces mayores que las usualmente producidas por dosis terapéuticas, tras la ingestión de 300 mg y 440 mg de enalapril, respectivamente. El tratamiento recomendado de la sobredosificación es la administración de solución salina isotónica por venoclisis.

Si la ingestión excesiva es reciente, provóquese el vómito. Se puede extraer el enalaprilat de la sangre por medio de hemodíalisis.

USO Y DOSIS

Por vía oral: Como la absorción no es afectada por la presencia de alimentos en el estómago, los comprimidos se pueden administrarse antes, durante o después de las comidas.

Hipertensión esencial: La dosificación inicial es de un comprimido de 10 mg a un comprimido de 20 mg diarios, según el grado de hipertensión, en una sola dosis al día. La dosificación inicial recomendada es de un comprimido de 10 mg diarios en la hipertensión leve y de un comprimido de 20 mg diarios en los demás grados de hipertensión. La dosificación de mantenimiento usual es de un comprimido de 20 mg una vez al día. Se debe ajustar la dosificación según las necesidades de cada paciente hasta un máximo de 40 mg diarios.

Hipertensión renovascular: Dado que la presión arterial y la función renal de estos pacientes puede ser particularmente sensibles a la inhibición de la ECA, el tratamiento se debe iniciar con una dosis más baja (por ejemplo, un comprimido de 5 mg o menos). Después, se debe ajustar la dosificación de acuerdo con las necesidades del paciente. Es de esperarse que la mayoría de los pacientes responderán a una dosificación de un comprimido de 20 mg una vez al día.

Se recomienda tener precaución en los pacientes que hayan sido tratados recientemente con diuréticos (véase el párrafo siguiente). Tratamiento concomitante con diuréticos en la hipertensión arterial: Pueden aparecer síntomas de hipotensión tras la primera dosis, sobre todo en pacientes que están tomando diuréticos. Por lo tanto, se recomienda tener precaución, pues estos pacientes pueden tener disminución del volumen circulante o déficit de litio. Se debe suspender la administración del diurético dos o tres días antes de iniciar el tratamiento. Si esto no es posible, se debe iniciar el tratamiento con un diurético de asa (un comprimido de 5 mg o menos) para determinar su efecto inicial sobre la presión arterial y después debe ajustarse la dosificación según las necesidades de cada paciente.

Insuficiencia renal: En general, si existe insuficiencia renal se deben prolongar los intervalos entre las dosis y/o se debe reducir la dosificación.

FUNCIÓN RENAL	DEPURACION DE LA CRATININA	DOSIFICACION INICIAL
Función leve	<30> 30 mL/min.	5 - 10 mg/día
Deterioro moderado	<30> 10 mL/min.	2.5 - 5 mg/día
Deterioro intenso (normalmente estos Pacientes estarán bajo diálisis)*	<10 mL/min.	2,5 mg los días de diálisis**

*Véase: **PRECAUCIONES**, Pacientes en hemodíalisis).

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

Insuficiencia cardíaca congestiva o disfunción ventricular izquierda asintomática: La dosis inicial en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática o disfunción ventricular izquierda asintomática es de medio comprimido de 5 mg, y se debe administrar bajo estrecha supervisión médica para determinar el efecto inicial sobre la presión arterial. Si al iniciar el tratamiento en la insuficiencia cardíaca no ocurre hipotensión sintomática, o después de controlar ésta eficazmente, se debe aumentar la dosificación gradualmente hasta la de mantenimiento usual de un comprimido de 20 mg diario, en una o en dos dosis al día, según la tolerancia del paciente.

Este ajuste de la dosificación se puede realizar en un periodo de dos a cuatro semanas, o más rápidamente si así lo requiere la presencia de síntomas y signos residuales de insuficiencia cardíaca. En pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática este régimen de dosificación fue eficaz para disminuir la mortalidad.

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

VIA DE ADMINISTRACION

Oral.

Antes de consumir este o cualquier otro medicamento, debe siempre consultar a su médico.

En caso de un mercado efecto secundario, sea este por sobredosis o reacción particular, acuda inmediatamente a su médico.

INFORMACION FARMACEUTICA

DURACION DE ESTABILIDAD

Verificar fecha de vencimiento señalada en el envase.

PRECAUCIONES ESPECIALES PARA SU CONSERVACION

Conservar a una temperatura menor o igual a los 30°C.

PRESENTACION

Caja conteniendo 10 tirillas de 10 comprimidos para detallar.

NOTA IMPORTANTE

Este producto se encuentra envasado y protegido en una adecuada y rigurosa laminación especialmente diseñada para evitar su exposición con la luz y humedad, descartando además que por descuidos involuntarios los niños puedan acceder al mismo.

NUMEROS DE REGISTRO SANITARIO

Comprimidos de 5 mg: 2008-0146

Comprimidos de 10 mg: 99-0008

Comprimidos de 20 mg: 88-2545

Registro Industrial No. 14109

Se debe leer por completo el prospecto antes de usarlo.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Fabricado por Ethical Pharmaceutical, S.R.L.

de República Dominicana.

Doc. No.: YDP212

Rev.: F

Aprob. por: Gte. Desarrollo de Productos / Gte. Mercado

Ethical

Pi000020