

GABUTEN

Enalapril

Comprimidos 10 mg
Vía de administración oral
Venta bajo receta

Fórmula:

Comprimidos 10 mg

Cada comprimido contiene:

Enalapril maleato..... 10 mg.

Excipientes: Crospovidona 8,87 mg; Talco 11,00 mg; Silicona 1,90 mg;

Lactosa 25,10 mg; Celulosa microcristalina 104,10 mg; Dióxido de

Silicio coloidal 4,03 mg.

Acción terapéutica:

Antihipertensivo.

Uso en embarazo: los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina pueden causar daño y/o muerte fetal cuando se los utiliza en el segundo y tercer trimestre del embarazo. Cuando se detecta el embarazo, este producto puede ser discontinuado tan pronto como sea posible (ver Precauciones – Uso durante el embarazo).

Farmacología clínica:

Mecanismo de acción: enalapril después de la hidrólisis a enalaprilato inhibe la enzima que convierte la angiotensina (ECA) en seres humanos y animales. La ECA es un peptidil dipeptidasa que cataliza la conversión de la angiotensina I a la sustancia vasoconstrictora, angiotensina II. La angiotensina II también estimula la secreción de aldosterona por la corteza adrenal. Los efectos beneficiosos del enalapril en hipertensión e insuficiencia cardíaca parecen resultar principalmente de la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La inhibición de la ECA resulta de una disminución de la angiotensina II en el plasma, que conduce a una disminución en la actividad vasopresora y a una disminución de la secreción aldosterona. Aunque la última disminución es pequeña, da como resultado pequeños aumentos de potasio en suero. En pacientes hipertensos tratados con el producto solamente durante 48 semanas, fueron observados aumentos promedio en el potasio en suero de 0,2 mEq/L. En pacientes tratados con enalapril más un diurético tiazida, esencialmente no hubo cambios en el potasio sérico (ver Precauciones). La remoción de la recuperación negativa de la angiotensina II sobre la secreción de renina conduce a una disminución en la actividad de la renina en plasma.

La ECA es idéntica a la kininasa, una enzima que degrada a la bradikina. Se desconoce si el aumento en los niveles de bradikina, un potente péptido vasopresor, tiene incidencia en los efectos terapéuticos del enalapril. Se determinó que el principal mecanismo a través del cual el enalapril disminuye la presión sanguínea es la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El enalapril es antihipertensivo aún en los pacientes con hipertensión con renina baja. Aunque el enalapril demostró ser antihipertensivo en todas las razas de pacientes estudiados, los pacientes hipertensos de raza negra (usualmente un grupo hipertenso con renina baja) tuvieron una respuesta promedio menor a la monoterapia con enalapril que los pacientes no negros.

Farmacocinética y metabolismo: después de la administración oral de enalapril, las concentraciones de enalapril en suero pico ocurren dentro de la hora. Tomando como base la recuperación urinaria, el grado de absorción del enalapril es aproximadamente del 60%. La absorción del enalapril no se ve influenciada por la presencia de comida en el tracto gastrointestinal. Después de la absorción, el enalapril es hidrolizado a enalaprilato, que es un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina más potente que enalapril; enalaprilato es escasamente absorbido cuando es administrado por vía oral. Las concentraciones en suero pico de enalaprilato ocurren 3 a 4 horas después de una dosis oral de enalapril maleato. La excreción del producto es principalmente renal. Aproximadamente el 94% de la dosis se recupera en la orina y heces como enalaprilato y enalapril. Los componentes principales en orina son enalaprilato, que llega a alrededor del 40% de la dosis y enalapril intacto. No hay evidencia de metabolitos de enalapril, excepto enalaprilato.

El perfil de las concentraciones en suero en enalaprilato exhibe una prolongada fase terminal, que presenta aparentemente una fracción de la dosis administrada que se ha unido a la ECA. La cantidad unida no aumenta con la dosis, indicando un lugar de unión saturable. La vida media efectiva para la acumulación de enalaprilato después de dosis múltiples de enalapril maleato es de 11 horas. La disposición de enalapril y enalaprilato en pacientes con insuficiencia renal es similar a la de pacientes con función renal normal hasta que el ritmo de la filtración glomerular es de 30 ml/min o menos. Con un ritmo de filtración glomerular < 30 ml/min, los niveles de enalaprilato pico y estables aumentan, el tiempo de concentración pico aumenta y el tiempo para alcanzar niveles estables puede retrasarse. La vida media efectiva de enalaprilato después de dosis múltiples de enalapril maleato se prolonga a este nivel de insuficiencia renal (ver Posología y forma de administración). El enalapril es dializable a un ritmo de 62 ml/min. Los estudios en perros indican que el enalapril cruza escasamente la barrera hematoencefálica; enalaprilato no entra en el cerebro. Dosis múltiples de enalapril maleato en ratas no resultaron en acumulación en ninguno de los tejidos. La leche de ratas en período de lactancia contenía radioactividad después de la administración de enalapril maleato C4. Se determinó que la radioactividad cruzaba la barrera placentaria después de la administración de la droga marcada a hámster preñadas.

Indicaciones:

Tratamiento de:

-Todos los grados de la hipertensión esencial.

-Hipertensión renovascular.

-Todos los grados de la insuficiencia cardíaca.

En pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, el producto está indicado para:

-Mejorar la sobrevida.

-Retardar la progresión de la insuficiencia cardíaca.

-Reducir la hospitalización debido a la insuficiencia cardíaca.

-Prevención de la insuficiencia cardíaca sintomática.

En pacientes asintomáticos con disfunción ventricular izquierda, el producto está indicado para:

-Retardar el desarrollo de insuficiencia cardíaca sintomática.

-Reducir la hospitalización debido a insuficiencia cardíaca.

-Prevención de enfermedad coronaria isquémica en pacientes con disfunción ventricular izquierda

El producto está indicado para:

-Reducir la incidencia de infarto de miocardio.

-Reducir la hospitalización debido a angina de pecho inestable.

Posología y forma de administración:

Como la absorción del producto no es afectada por la presencia de alimentos en el estómago, los comprimidos se pueden administrar antes, durante o después de las comidas.

- En hipertensión esencial: la dosificación inicial es de 10 a 20 mg diarios, según el grado de hipertensión, en una sola dosis.

La dosificación inicial recomendada es de 10 mg diarios en la hipertensión leve y 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 pueden ser particularmente sensibles a la inhibición de la ECA, el tratamiento se debe iniciar con una dosis más baja (por ejemplo, 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 con los pacientes que hayan sido tratados recientemente con diuréticos (ver párrafo que se menciona a continuación).

- Tratamiento concomitante con diuréticos en la hipertensión: pueden aparecer síntomas de hipotensión tras la primera dosis del producto, 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 sal.

Se debe suspender la administración del diurético 2 ó 3 días antes de iniciar el tratamiento con enalapril. Si esto no es posible, se debe empezar con una dosis muy baja (5 mg o menos) para determinar su efecto inicial sobre la presión arterial y después se debe ajustar la dosificación según las necesidades de cada paciente.

- Pacientes con insuficiencia renal: en general, si existe insuficiencia renal, se deben prolongar los intervalos entre las dosis del producto y/o se debe reducir la dosificación:

Función renal	Depuración de la creatinina	Dosificación inicial
Deterioro leve	< 80 > 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*

*El enalaprilato 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/Disfunción ventricular asintomática: la dosis inicial del producto en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática o disfunción ventricular izquierda asintomática es de 2,5 mg y debe administrarse bajo estrecha supervisión médica para determinar el efecto inicial sobre la presión sanguínea. En ausencia o después de un efectivo manejo de la hipotensión sintomática luego del inicio de la terapia con el producto en insuficiencia cardíaca, la dosis debe aumentarse gradualmente hasta alcanzar la dosis habitual de mantenimiento de 20 mg, administrados en una sola o en 2 dosis, según lo tolere el paciente. Esta titulación de la dosis puede llevarse a cabo durante un período de 2 a 4 semanas, o más rápidamente si así lo indicara la presencia de signos y síntomas residuales de insuficiencia cardíaca. En pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, este régimen de dosificación fue efectivo en cuanto a reducción de la mortalidad.

Debe monitorearse cuidadosamente la presión sanguínea y el funcionamiento renal antes y después de comenzar el tratamiento con el producto (ver Precauciones) debido a que se han informado hipotensión y (más raramente) consecuente insuficiencia renal.

De ser posible, en pacientes tratados con diuréticos, la dosis debe reducirse antes de comenzar el tratamiento con el producto. La aparición de hipotensión luego de la dosis inicial, no implica que la hipotensión se hará recurrente durante el tratamiento crónico y no impide el empleo continuado de la droga. También debe monitorearse el potasio sérico (ver Interacciones medicamentosas).

Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto o con antecedentes de edema angioneurótico relacionado con la administración de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.

Advertencias:

- Angioedema: puede ocurrir angioedema, incluyendo edema laríngeo, especialmente después de la primera dosis de enalapril.

Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos que deben informar inmediatamente cualquier signo o síntoma que sugiere angioedema (inflamación de la cara, extremidades, ojos, labios, lengua, dificultad para tragar o respirar) y que no deben tomar más drogas hasta que hayan consultado con el médico.

- Hipotensión: debe advertirse a los pacientes que informen aturdimiento, especialmente durante los primeros días de terapia.

En caso de síncope, debe indicarse a los pacientes que discontinúen el tratamiento hasta que hayan consultado con el médico.

Debe advertirse a todos los pacientes que la sudoración y deshidratación excesiva pueden conducir a una determinada caída en la presión sanguínea a causa de la reducción en el volumen de fluidos. Otras causas de depleción de volumen como vómitos y diarrea también pueden conducir a una caída en la presión sanguínea; debe advertirse a los pacientes que consulten con el médico.

- Hipercalcemia: debe indicarse a los pacientes que no usen sustitutos de la sal que contengan potasio sin consultar con su médico.

- Neutropenia: debe advertirse a los pacientes que informen rápidamente cualquier indicio de infección (por ej., fiebre, angina) que indique un signo de neutropenia.

Precauciones:

- Generales:

Pacientes con función renal deteriorada: como consecuencia de la inhibición de la renina-angiotensina-aldosterona, pueden anticiparse cambios en la función renal en individuos susceptibles. En pacientes con insuficiencia cardíaca severa cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con inhibidores de la ECA, incluyendo enalapril, puede estar asociado con oliguria y/o azotemia progresiva y raramente con insuficiencia renal aguda y/o muerte.

En estudios clínicos en pacientes hipertensos con estenosis arterial renal unilateral o bilateral, se observaron aumentos en el nitrógeno ureico en sangre y en la creatinina en suero en el 20% de los pacientes. Estos aumentos fueron casi siempre reversibles hasta la discontinuación del enalapril y/o la terapia diurética.

En tales pacientes, la función renal debe ser controlada durante las primeras semanas de terapia.

Algunos pacientes con hipertensión o insuficiencia cardíaca sin enfermedad vascular renal preexistente aparente han desarrollado aumentos en la urea sanguínea y la creatinina en suero, usualmente menores y transitorios, especialmente cuando el enalapril ha sido administrada concomitantemente con un diurético. Esto ocurre con mayor posibilidad en pacientes con insuficiencia renal preexistente. Puede ser necesario reducir la dosis y/o discontinuar la administración del diurético y/o de enalapril.

La evaluación de los pacientes con hipertensión o insuficiencia cardíaca debe siempre incluir un control de la función renal (ver Posología y forma de administración).

- Pacientes con hemodiálisis: se han informado reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alto flujo y tratados concomitantemente con inhibidor de la ECA.

En estos pacientes, debe prestarse atención al uso de un tipo diferente de membrana de diálisis o a una clase diferente de agente antihipertensivo.

- Hipercalemia: se observó un elevado potasio en suero (superior a 5,7 mEq/l) en aproximadamente el 1% de los pacientes hipertensos en pruebas clínicas. En la mayoría de los casos, hubo valores aislados que se resolvieron a pesar de la continuación de la terapia. La hipercalemia fue la causa de la discontinuación de la terapia en el 0,28% de los pacientes hipertensos. En pruebas clínicas en insuficiencia cardíaca, se observó hipercalemia en el 3,8% de los pacientes, pero no fue causa para interrumpir el tratamiento.

Los factores de riesgo para el desarrollo de hipercalemia incluyen insuficiencia renal, diabetes mellitus y el uso concomitante de diuréticos que ahorran potasio, suplementos de potasio y/o sustitutos de sales que contienen potasio, los cuales deben ser utilizados cuidadosamente con el producto (ver Interacciones medicamentosas).

- Tos: se han informado casos de tos con el uso de inhibidores de la ECA. Característicamente, la tos es no productiva, persistente y se resuelve después de discontinuar la terapia. La tos inducida por un inhibidor de la ECA debe ser considerada como parte del diagnóstico diferencial de tos.

- Cirugía/anestesia: en pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión, enalapril puede bloquear la formación de angiotensina II secundaria a la liberación de renina compensatoria. En caso de que aparezca hipotensión y se considere producida por este mecanismo, puede ser corregida por expansión de volumen.

- Uso durante el embarazo

No se recomienda el uso del producto durante el embarazo. Cuando se detecta la presencia de embarazo, debe discontinuarse la administración del producto tan pronto como sea posible, a menos que se lo considere indispensable para la vida de la madre. Los inhibidores de la ECA pueden causar morbilidad y mortalidad cuando se los administra a mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre de embarazo. El uso de inhibidores de la ECA durante este período ha sido asociado con daño fetal y neonatal incluyendo hipotensión, insuficiencia renal, hipercalemia y/o hipoplasia craneana en el recién nacido. Ha ocurrido oligohidramnios en la madre, presumiblemente representando una función renal disminuida en el feto, lo que puede dar como resultado contracturas en los miembros y deformaciones craneofaciales así como también desarrollo pulmonar hipoplásico. Si se utiliza el producto, la paciente debe estar advertida del potencial peligro para el feto.

Estos efectos adversos para el embrión y feto no parecen ser el resultado de una exposición intrauterina a un inhibidor de la ECA, limitada al primer trimestre de embarazo.

En estos raros casos en los que se utiliza un inhibidor de la ECA durante el embarazo, se considera esencial que se realicen una serie de exámenes por ultra sonidos para evaluar el medio intraamniótico. Si se detecta oligohidramnios, el producto debe ser discontinuado a menos que se lo considere indispensable para la vida de la madre. Los pacientes y médicos deben ser conscientes, sin embargo, que el oligohidramnios puede no aparecer hasta después de que el feto haya sufrido daños irreversibles.

Los niños cuyas madres han ingerido el producto deben ser observados cuidadosamente para detectar hipotensión, oliguria e hipercalemia. El enalapril, que cruza la placenta, ha sido removido de la circulación neonatal mediante diálisis peritoneal con algún beneficio clínico y teóricamente puede ser removido mediante transfusión de intercambio.

- Uso durante la lactancia

Enalapril y enalaprilato fueron detectados en la leche humana en cantidades rastreables. Debe tenerse precaución cuando el producto se administra durante este período.

- Uso en niños

No se ha establecido el uso del producto en niños.

- Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No hubo evidencia de efecto tumorigénico cuando se administró enalapril durante 106 semanas a ratas en dosis de hasta 90 mg/kg/día (150 veces la dosis máxima diaria para adultos).

Enalapril también ha sido administrado durante 94 semanas a ratones de ambos sexos en dosis de hasta 90 y 180 mg/kg/día, respectivamente (150 y 300 veces la dosis diaria máxima para humanos), no presentando evidencia de carcinogénesis.

Ni enalapril maleato ni el diácido activo, fueron mutagénicos en test de mutagénesis microbial de Ames con o sin activación metabólica. Enalapril también fue negativo en los siguientes estudios de genotoxicidad: ensayo de mutación reversa con E. coli, intercambio de cromátidas hermanos con células de mamíferos en cultivo y test del micronúcleo de ratón, como así también en el estudio citogénico in vivo usando médula ósea de ratón.

No hubo efectos adversos sobre el comportamiento reproductivo en ratas macho y hembra tratados con 10 a 90 mg/kg/día de enalapril.

Reacciones adversas:

Se ha demostrado que el producto es generalmente bien tolerado. En los estudios clínicos, la incidencia global de efectos adversos no fue mayor que con placebo. En su mayor parte, los efectos adversos fueron leves y transitorios en su naturaleza y no obligaron a la suspensión del tratamiento.

Los siguientes efectos colaterales se han asociado al uso del producto: las reacciones adversas más comunes fueron mareo y cefalea. Se han informado casos de fatiga y astenia en el 2-3% de los pacientes. Otras reacciones adversas se observaron en menos del 2% de los pacientes, e incluyeron hipotensión, hipotensión ortostática, síncope, náuseas, diarrea, calambres musculares, rash y tos. Con menor frecuencia, se informaron disfunción renal, insuficiencia renal y oliguria.

- Hipersensibilidad/Edema angioneurótico: raramente se ha informado edema angioneurótico de cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe (ver Precauciones).

Los efectos colaterales que ocurrieron muy raramente durante los estudios clínicos controlados o después de que la droga fuera comercializada incluyen: - Cardiovasculares: infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, posiblemente secundario a una hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo (ver Precauciones). Dolor torácico, palpitaciones, trastornos del ritmo, angina de pecho.

- Gastrointestinales: íleo, pancreatitis, insuficiencia hepática, hepatitis - hepatocelular o colestásica, ictericia, dolor abdominal, vómitos, dispepsia, constipación, anorexia, estomatitis.

- Sistema nervioso/Psiquiátricos: depresión, confusión, somnolencia, insomnio, nerviosismo, parestesias, vértigo.

- Respiratorios: infiltrados pulmonares, broncoespasmo/asma, disnea, rinores, dolor de garganta y ronquera.

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

- Otros: impotencia, rubefacción, alteración del gusto, tinnitus, glositis, visión borrosa. Se ha informado de un complejo de síntomas que puede incluir fiebre, sepsis, vasculitis, mialgia/miositis, astralgia, artritis, un ANA positivo, eritrosedimentación elevada, eosinofilia y leucocitosis. Pueden ocurrir rash, fotosensibilidad y otras manifestaciones dermatológicas.

- Test de laboratorio: rara vez hubo alteraciones clínicamente importantes de las pruebas de laboratorio usuales en asociación con la administración del producto. Se han observado aumentos de la urea sanguínea, la creatinina sérica, las enzimas hepáticas y/o bilirrubina sérica, que por lo general cesaron al interrumpir la administración del producto. También ha habido casos de hiperpotasemia, 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 el tratamiento con enalapril.

Interacciones medicamentosas:

- Hipotensión - Pacientes con terapia diurética: los pacientes que recibieron diuréticos y especialmente aquellos en quienes la terapia diurética ha sido recientemente instituida, pueden experimentar ocasionalmente una reducción excesiva de la presión sanguínea después de comenzada la terapia con enalapril. La posibilidad de efectos hipotensivos con enalapril puede ser minimizada discontinuando el diurético o aumentando la ingesta de sal antes de comenzar el tratamiento con enalapril. Si fuera necesario continuar el diurético, mantener una estrecha supervisión después de la dosis inicial durante como mínimo 2 horas y hasta que la presión sanguínea se haya estabilizado durante como mínimo otra hora (ver Advertencias y Posología y forma de administración).

- Agentes que provocan la liberación de renina: el efecto antihipertensivo de enalapril es aumentado por agentes antihipertensivos que producen la liberación de renina (por ej. diuréticos).

- Otros agentes cardiovasculares: enalapril ha sido utilizado concomitantemente con agentes bloqueadores β -adrenérgicos, metildopa, nitratos, agentes bloqueadores del calcio, hidralazina, prazosin y digoxina sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas.

- Agentes que aumentan el potasio en suero: el enalapril atenúa la pérdida de potasio por los diuréticos del tipo tiazida. Los diuréticos que ahorran potasio (por ej. espironolactona, triamtereno o amilorida), los suplementos de potasio o los sustitutos de sales que contienen potasio también pueden producir significativos aumentos en el potasio en suero. Por lo tanto, si el uso concomitante de estos agentes está indicado debido a hipocalcemia demostrada, deben ser utilizados con precaución y con frecuente control del potasio en suero. Los agentes que ahorran potasio generalmente no deben ser empleados en pacientes con insuficiencia cardíaca que reciben enalapril.

- Litio: como sucede con otros medicamentos que aumentan la eliminación de sodio, enalapril puede disminuir la depuración de litio. Por lo tanto, si se administran al mismo tiempo sales del mismo, se deben vigilar cuidadosamente las concentraciones de este suero.

Sobredosificación:

Se dispone de datos limitados respecto a sobredosis en humanos. La DL50 oral de enalapril es de 200 mg/kg en ratones.

La manifestación más posible en casos de sobredosis es hipotensión, para la cual, el tratamiento usual es la infusión de solución salina normal.

El enalaprilato puede ser removido de la circulación general por hemodiálisis; ha sido removido de la circulación del recién nacido por diálisis peritoneal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Unidad Toxicológica del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez

Tel.: (011) 4962 6666 / 2247

Centro Nacional de Intoxicaciones Polidínico Prof. A. Posadas

Tel.: (011) 4654 6648

Centro Toxicológico de la Facultad de Medicina (UBA)

Tel.: (011) 4961 8447

Conservación:

Conservar entre 15 °C y 30 °C, lejos de la luz directa y el calor. Proteger de la humedad.

Presentación:

Comprimidos 10 mg: envases conteniendo 90 comprimidos.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

1007165

Emisión: 05/20

Revisión: 08/99

SAVANT PHARM S.A.
Complejo Industrial RN N° 19, Km 204
Córdoba, CP: X2432XAB

Director Técnico: Cristián Dal Poggetto, Farmacéutico
E.M.A.M.S. Certificado N° 48.089

Elaborado en Argentina

☎ 0810 - 444 - 32267

🌐 www.savant.com.ar